Aus dem Institut für Humangenetik der Universität
Marburg a. d. Lahn
Direktor: Prof. Dr. G. G. Wendt

FAMILIENUNTERSUCHUNGEN BEI PERIZENTRISCHER INVERSION DES CHROMOSOMS 9

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin des Fachbereiches Humanmedizin der Philipps-Universität Marburg a. d. Lahn

vorgelegt von
Thomas Klein
aus Düsseldorf

Marburg 1979

Aus dem Institut für Humangenetik der Universität
Marburg a. d. Lahn
Direktor: Prof. Dr. G. G. Wendt

FAMILIENUNTERSUCHUNGEN BEI PERIZENTRISCHER INVERSION DES CHROMOSOMS 9

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin des Fachbereiches Humanmedizin der Philipps-Universität Marburg a. d. Lahn

vorgelegt von
Thomas Klein
aus Düsseldorf

Marburg 1979

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Angenommen von dem Fachbereich Humanmedizin
der Universität Marburg am

gedruckt mit Genehmigung des Fachbereiches

Dekan: Prof. Dr. med. F.Neurath
Referent: Dr. med. P.Kaiser
Correferent: Prof. Dr. med. G.G.Wendt

FAMILIENUNTERSUCHUNGEN BEI PERIZENTRISCHER INVERSION DES CHROMOSOMS 9

1.	EINLEITUNG	3
2.	ALLGEMEINE DARSTELLUNG DER PERIZENTRISCHEN INVERSION	5
2.1.	Entstehung und Definition	5
2.2.	Direkte Auswirkungen der perizentrischen Inversion auf den Träger	10
2.3.	Verhalten in der Meiose	11
3.	SYMPTOMATIK BEI CHROMOSOMENABERRATIONEN DES CHROMOSOMS 9	17
3.1.	Partielle Trisomie 9	18
3.2.	Komplette Trisomie 9	24
3.3.	Partielle Monosomie 9	27
4.	FAMILIENUNTERSUCHUNGEN BEI PERIZENTRISCHER INVERSION 9 AUS DER LITERATUR	30
4.1.	Häufigkeit der perizentrischen Inversion 9	30
4.2.	Klinische und zytogenetische Ergebnisse der Literaturuntersuchungen	33
4.3.	Direkte Auswirkungen der perizentrischen Inversion 9 auf den Träger	41
4.4.	Verhalten in der Meiose	44
4.4.1.	Segregation	44
4.4.2.	Crossing-Over	45
4.4.3.	Interchromosomaler Effekt	49

5.	MARBURGER FAMILIENUNTERSUCHUNGEN BEI PERIZENTRISCHER INVERSION 9	52
5.1.	Material und Methoden	52
5.2.	Zusammenfassende Darstellung der Marburger Familien	56
5.3.	Klinische und zytogenetische Ergebnisse der Marburger Familienuntersuchungen	60
5.4.	Direkte Auswirkungen der perizentrischen Inversion 9 auf den Träger	62
5.5.	Verhalten in der Meiose	66
5.5.1.	Segregation	66
5.5.2.	Crossing-Over	68
5.5.3.	Interchromosomaler Effekt	68
6.	DISKUSSION	70
6.1.	Klinische und zytogenetische Gesichtspunkte	70
6.2.	Direkte Auswirkungen der perizentrischen Inversion 9 auf den Träger	74
6.3.	Verhalten in der Meiose	76
6.3.1.	Segregation	76
6.3.2.	Crossing-Over	77
6.3.3.	Interchromosomaler Effekt	80
6.4.	Fazit	84
7.	ZUSAMMENFASSUNG	85
8.	LITERATURVERZEICHNIS	89
9.	ANHANG: GENAUE DARSTELLUNG DES EIGENEN MATERIALS	110

1. EINLEITUNG

Anfang der 70er Jahre wurden auf dem Gebiet der Zytogenetik neue Färbemethoden für Chromosomen entwickelt, die es ermöglichten, jedes einzelne Chromosom genauer zu differenzieren und zu klassifizieren (Caspersson et al. 1970; Seabright et al. 1971; Pardue und Gall 1970; Sumner et al. 1972). Diese sogenannten Banding-Methoden führten außerdem dazu, daß bedeutend mehr chromosomale Störungen als bisher entdeckt wurden. Vor allem strukturelle Chromosomenaberrationen, wie beispielsweise Translokationen, Deletionen, Duplikationen oder Inversionen, konnten genauer analysiert werden. Auffällig war dabei, daß sich einige chromosomale Abweichungen fanden, die offenbar keine phänotypischen Veränderungen hervorriefen. Diese Chromosomenaberrationen wurden als Polymorphismen bezeichnet. Zusätzlich wurde stillschweigend vorausgesetzt, daß sie ein normales Verhalten in der Meiose zeigen und keine interchromosomalen Effekte aufweisen. Zu den Polymorphismen wurden von vielen Seiten gezählt: Dp+, Dp+s, Dss, Ds+, Dst; Gp+, Gp+s, Gss, Gs+, Gst; unterschiedliche Länge von Yqh, 1qh, 9qh, 16qh; perizentrische Inversion 9 (beispielsweise Madan und Bobrow 1974; Ferguson-Smith 1974; Zankl und Zang 1974; Moorhead 1976). Mittlerweile zeigte sich jedoch, daß diese Annahme für die Veränderungen an den sekundären Konstriktionen der Chromosomen Y, 1, 9, 16 nicht in allen Fällen zutrifft. Beispielsweise fanden Nielsen et al. (1974) eine signifikante Erhöhung von zusätzlichen Chromosomenaberrationen bei Patienten mit einer verlängerten sekundären Konstriktion des Chromosoms 9 (9qh+). Eine ähnliche Situation liegt bei der perizentrischen Inversion des Chromosoms 9 vor. Manche Untersucher (Boue et al. 1975; Howard-Peebles und Stoddard 1976; Martin et al. 1974; Alfi 1976;

Schmid et al. 1975; Kunze und Tolksdorf 1974) zweifeln die Harmlosigkeit dieser Chromosomenstörungen an, so daß ihre Bedeutung bis heute nicht endgültig festgelegt werden konnte.

Am Marburger Institut für Humangenetik wurden ab 1974 die Trypsin-Giemsafärbung (GTG-Banden) und die Zentromerfärbung (C-Banden) zunächst sporadisch und bald auch routinemäßig für die Färbung der Chromosomen eingesetzt (Seabright et a. 1971; Sumner et al. 1972). In der Folgezeit fiel die perizentrische Inversion 9 wegen ihrer Häufigkeit besonders auf, so daß die Frage ihrer Bedeutung besonders wichtig erschien. Die bestehenden Unsicherheiten haben uns in den letzten Jahren veranlaßt, den Trägern einer perizentrischen Inversion 9 im Falle einer Gravidität eine Amniozentese zu empfehlen. Bedenken muß man aber dabei, daß die Amniozentese keine völlig risikolose Untersuchung ist. Das Risiko für einen Abort nach einer Amniozentese lag nach einer Untersuchung von Carter (1976) bei ca. 0,5 %. Außerdem ist zu berücksichtigen, daß die Kapazitäten für diese aufwendige Untersuchung stark begrenzt sind. Deshalb ist es notwendig, die Indikationen für eine Amniozentese so exakt wie möglich zu bestimmen.

Endgültig kann die tatsächliche Bedeutung der perizentrischen Inversion 9 nur durch eine prospektive Studie geklärt werden. So lange diese noch nicht vorliegt, müssen weitere Familien aus dem Einsendungsgut zytogenetischer Institute untersucht werden. Wir haben daher 16 aufeinanderfolgende, aber von einander unabhängige Befunde von perizentrischer Inversion 9 aus unserem Chromosomenlabor zum Anlaß genommen, deren Familien so weit wie möglich zytogenetisch und klinisch zu unter-

suchen. Mit diesen Familienuntersuchungen soll versucht werden, Anhaltspunkte zu finden, die zur Klärung der folgenden, nach wie vor unbeantworteten Fragen beitragen können:

1. Kann die perizentrische Inversion des Chromosoms 9 Auswirkungen auf den Träger haben?
2. Treten bei Trägern der perizentrischen Inversion des Chromosoms 9 Störungen in der Meiose auf?
   a) Segregation;
   b) Crossing-Over;
   c) Interchromosomaler Effekt.

2. ALLGEMEINE DARSTELLUNG DER PERIZENTRISCHEN INVERSION

2.1. Entstehung und Definition

Chromosomen wurden zum ersten Mal 1842 von K. W. Nägeli beschrieben. Ihren Namen erhielten sie jedoch erst 46 Jahre später durch H. W. G. von Waldeyer (Hienz, 1971).

Die menschlichen Körperzellen enthalten normalerweise 46 Chromosomen. Dabei unterscheidet man 44 Autosomen und 2 Gonosomen, bzw. Geschlechtschromosomen. Die Autosomen bestehen aus 22 Paaren zu je 2 Chromosomen und sind bei beiden Geschlechtern in gleicher Weise vorhanden, während die Gonosomen beim weiblichen und männlichen Geschlecht verschieden sind. Die Geschlechtschromosomen der Frau werden mit XX, die des Mannes mit XY bezeichnet.

Auf den Konferenzen von Denver 1960, London 1963, Chikago 1966 und Paris 1971 wurden die Chromosomen klassifiziert und in bestimmte Gruppen eingeteilt (s. Abb. 1 u. 2).

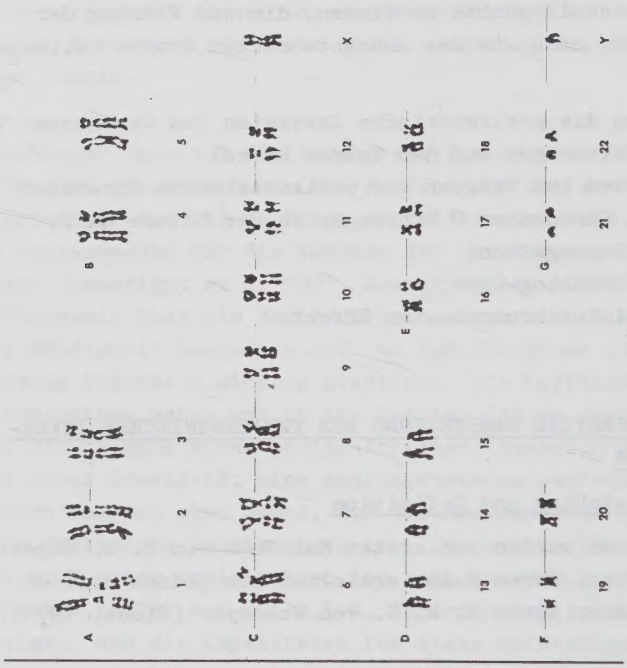


Abb. 1: Normales männliches Karyogramm

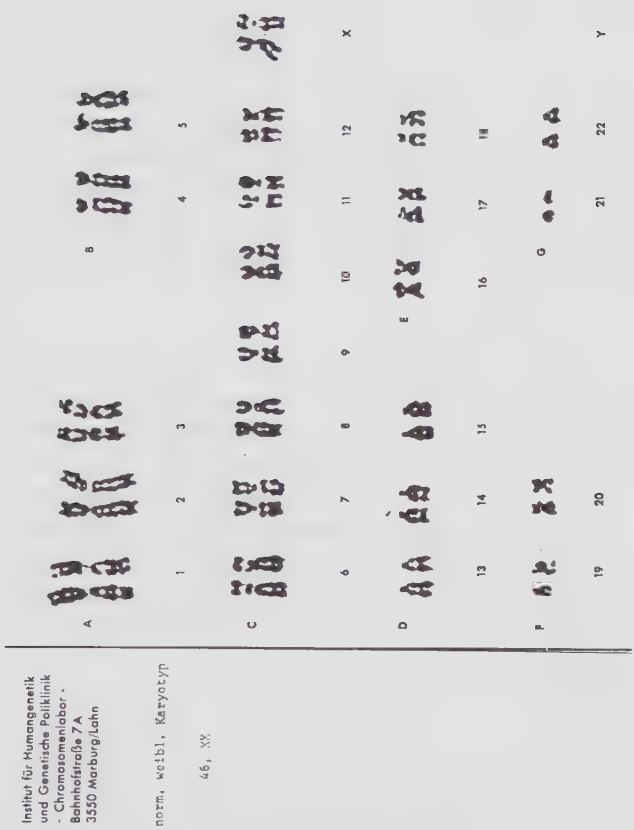


Abb. 2: Normales weibliches Karyogramm

Abweichungen von diesem normalen Karyotyp können auf unterschiedliche Weise auftreten. Man differenziert zwischen einer wichtigeren Gruppe von sogenannten "major variations" und einer medizinisch unwichtigeren von "minor variations". Während die erste Gruppe von Chromosomenaberrationen zu Entwicklungsstörungen mit Fehlbildungen, Todesfolge oder zum Abort führen kann, scheint die zweite Gruppe mit keinen Nachteilen für den Träger verbunden zu sein. Diese auch Polymorphismen genannten Chromosomenaberrationen scheinen sehr häufig aufzutreten (Ferguson-Smith, 1974).

Eine weitere Unterscheidungsmöglichkeit stellt die Differenzierung in numerische Chromosomenaberrationen, bei denen die Chromosomenzahl nicht der Norm entspricht und strukturelle Chromosomenaberrationen dar, bei denen zwar die normale Zahl von 46 Chromosomen vorhanden ist, einzelne jedoch morphologische Veränderungen gegenüber den normalen Chromosomen aufweisen. Es gibt einen fließenden Übergang zwischen numerischen und strukturellen Chromosomenaberrationen, wie beispielsweise bei der Robertsonschen Translokation.

Zu den strukturellen Chromosomenstörungen gehört neben Deletion, Duplikation und Translokation auch die Inversion. Der 1. Fall einer Inversion wurde 1921 von Sturtevant bei Drosophila entdeckt. Er erschloß sie aus Kreuzungsdaten, die eine veränderte Genreihenfolge zeigten.

Man unterscheidet 2 verschiedene Formen:
die perizentrische und die parazentrische Inversion.

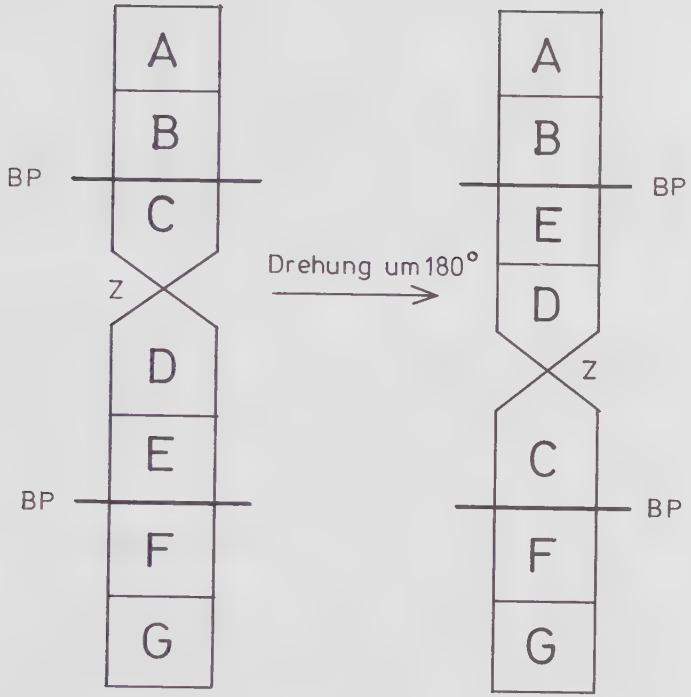


Abb. 3: Mechanismus der perizentrischen Inversion
BP= Bruchpunkt ; Z= Zentromer

Die perizentrische Inversion ist durch folgende Punkte charakterisiert (Abb. 3):

a) 2 Bruchereignisse auf beiden Seiten des Zentromers;
b) Drehung des dazwischenliegenden Chromatidbereiches um 180°;
c) Wiedervereinigung des invertierten Bereiches mit den beiden übrigen Teilen des Chromosoms.

Im Gegensatz zur perizentrischen Inversion finden bei der parazentrischen beide Bruchereignisse auf einer Seite des Zentromers statt. Die übrigen Entstehungsmechanismen entsprechen der perizentrischen Inversion.

Aufgrund ihres häufigen Auftretens von mehr als 1 % in der Bevölkerung (Mutton und Daker 1973; Madan und Bobrow 1974; De la Chapelle et al. 1974) nimmt die perizentrische Inversion des Chromosoms 9 eine Sonderstellung ein.

2.2. Direkte Auswirkung der perizentrischen Inversion auf den Träger

Als wichtige Frage muß erörtert werden, wie bzw. ob sich die perizentrische Inversion für den Träger bemerkbar macht. Insbesondere steht die Frage nach phänotypischen Auswirkungen im Vordergrund. Geht man davon aus, daß bei dem komplexen Vorgang der perizentrischen Inversion kein genetisches Material verloren gegangen ist, so dürfte sich die Menge der genetischen Information auf dem invertierten Chromosom nicht verändert haben. Das würde bedeuten, daß die perizentrische Inversion phänotypisch stumm sein würde. Allerdings ist diese Hypothese vorläufig nicht nachweisbar, da die heutigen Darstellungsmethoden der Chromosomen keine klaren Aussagen zu diesem Thema erlauben.

Bedenken muß man außerdem, daß durch die Inversion andere Genorte nebeneinander liegen. Wird ein Genort, auf dem sich ein Informationsgen befindet, in die Nähe eines heterochromatischen Bereiches mit hochrepetitiver DNA verlagert, wie es bei der perizentrischen Inversion des Chromosoms 9 der Fall sein kann, so könnte er durch die Spiralisierung des heterochromatischen Abschnittes zeitweise inaktiviert werden (Comings 1972). Dieser Positionseffekt könnte ganz unterschiedliche Regionen betreffen, da die invertierten Bereiche verschieden groß sein können.

2.3. Verhalten in der Meiose

Durch die umgestellte Genreihenfolge auf einem der homologen Chromosomen ergeben sich für die perizentrische Inversion einige Besonderheiten während der Meiose.

Zum einen läßt sich vorstellen, daß die Rekombinationshäufigkeit durch die veränderte Lage der Genorte zueinander beeinflußt wird.

Ein weiterer Effekt läßt sich durch die geänderten Gegebenheiten für Crossing-Over erklären: Damit bei der Paarung der Chromosomen während der Prophase der 1. Reifeteilung homologe Chromosomenabschnitte nebeneinander liegen können, muß bei einer Inversion das invertierte Chromosom eine Schleife bilden. Findet nun kein Crossing-Over innerhalb dieser Schleife statt, so werden die Chromosomen unverändert gelöst. (s. Abb. 4) Falls es jedoch zu einem ungeradzahligen Crossing-Over innerhalb der Inversionsschleife kommt, sind Fehlverteilungen automatisch die Folge. Manche Genorte sind auf den entstehenden Chromatiden doppelt, andere gar nicht vorhanden. Dieser Vorgang wird als "aneusomie de recombinaison" bezeichnet. Er führt zu einer Duplikations-Defizienz, wobei die Chromatiden entweder verkürzt oder verlängert sind und

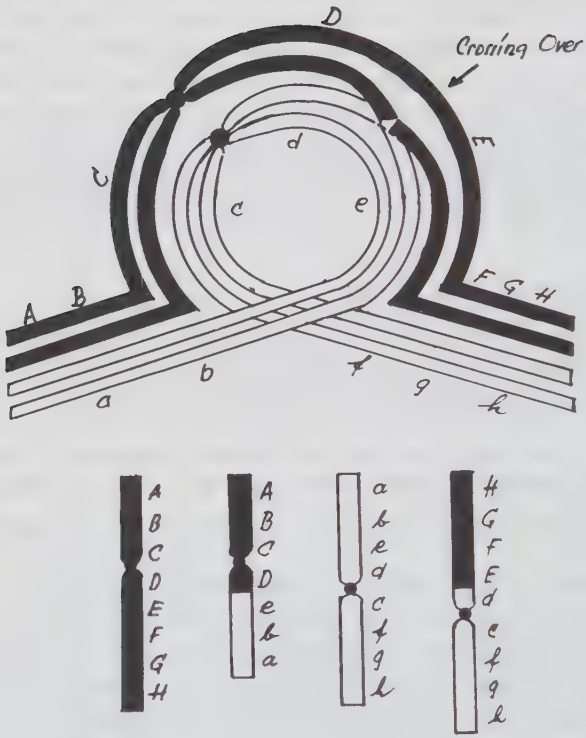


Abb. 4: Duplikations-Defizienz durch Crossing-Over innerhalb der Inversionsschleife

eine Verschiebung des Zentromers aufweisen können. Werden diese veränderten Chromatiden vererbt, so kommt es zu Duplikationen und Deletionen bei den Nachkommen.

In der Literatur sind eine ganze Reihe von Duplikations-Defizienzen bei den Nachkommen von Trägern einer perizentrischen Inversion gefunden worden (Jacobs et al. 1967; Schmid et al. 1967; Morishima et al. 1964; Gray et al. 1962; Cohen et al. 1967; Parrington et al. 1971; Jacobs et al. 1974; Warter et al. 1973). Teilweise konnten die Duplikations-Defizienzen allerdings nur vermutet werden, da die Untersuchungsmethoden noch keine genaueren Aussagen erlaubten. Einige weitere Beispiele sind in Tabelle 1 genauer dargestellt.

Es fällt bei diesem Überblick auf, daß bisher kein Fall einer Duplikations-Defizienz bei den Nachkommen von Trägern einer perizentrischen Inversion des Chromosoms 9 gefunden wurde. Dieser Punkt ist insbesondere deswegen interessant, weil die perizentrische Inversion 9 die häufigste aller Inversionen überhaupt darstellt und eine Inzidenz von ca. 1 % in der Gesamtbevölkerung aufweist (De la Chapelle 1974). Als Erklärung für diesen auffälligen Befund lassen sich 2 Mechanismen diskutieren:

1) Es treten auch bei der perizentrischen Inversion 9 durch Crossing-Over während der 1. Reifeteilung Chromatiden mit Duplikations-Defizienzen auf. Werden sie jedoch vererbt, würden sie einen Letalfaktor darstellen. Man kann sich vorstellen, daß die Zygoten entweder in einem frühen Stadium ihrer Entwicklung gestoppt würden, oder daß die Duplikations-Defizienzen einen frühen Spontanabort auslösen würden.

Tabelle 1: Beispiele für Duplikations-Defizienzen bei den Nachkommen von Trägern einer perizentrischen Inversion

Untersucher	Jahr	Chromosom	Inversionsträger	Proband
M.G.Wilson et al.	1970	4	Mutter	männlich
M.J.W.Faed et al.	1972	5	Mutter	männlich
B.Dutrillaux	1973	10	Mutter	männlich
H.Hauksdottir et al.	1972	13	Mutter	1.männl.;2.weibl.
R.B.Surana und P.E.Conen	1972	D(13-15)	Vater	männlich
A.M.Vianna-Morgante et al.	1976	18	Mutter	1.männlich 2.weiblich
S.Moric-Petrovic	1972	21	Mutter	männlich

2) Es findet kein Crossing-Over im invertierten Bereich des Chromosoms 9 statt, bzw. die Häufigkeit eines Crossing-Over ist stark reduziert. In diesem Falle würde es dann gar nicht erst zum Auftreten von Chromatiden mit Duplikations-Defizienzen kommen. Bisher sind nur wenige Untersuchungen zu diesem Thema durchgeführt worden: Sjödin (1971) stellte bei seinen Versuchen mit induzierten Inversionen bei Vicia faba fest, daß beim Auftreten von Duplikations-Defizienzen die Länge des invertierten Abschnittes in Relation zur Gesamtlänge des Chromosoms von Bedeutung sein könnte. Bei relativ kleinen Inversionen (invertierter Bereich < 50 % der Gesamtlänge des Chromosoms) könnte es unmöglich werden, eine Inversionsschleife während der Meiose auszubilden. Es käme dann zu einer Paarung von nicht homologen Chromosomenabschnitten oder die Bildung einer Synapsis würde vollkommen verhindert. In diesen Fällen könnte dann auch kein Crossing-Over auftreten. Dieser Mechanismus könnte für die perizentrische Inversion des Chromosoms 9 zutreffen (Vianna-Morgante et al. 1976).

Ein weiterer Aspekt muß ebenfalls diskutiert werden: Das invertierte Segment des Chromosoms 9 schließt in der Regel den Bereich der sekundären Konstriktion ein, der vorwiegend konstitutives Heterochromatin enthält. Das konstitutive Heterochromatin besteht hauptsächlich aus verschiedenen Satelliten-DNA-Fraktionen (Yunis et al. 1971; Arrighi et al. 1971; Jones et al. 1975; Gosden et al. 1975; Saunders et al. 1972; Yunis und Yasmineh 1971). Ob und in welcher Weise die unterschiedliche Verteilung der Satelliten-DNA-Fraktionen das Verhalten der heterochromatischen Bereiche während der Meiose beeinflussen kann, ist zur Zeit noch ungeklärt.

Ein weiterer wichtiger Punkt ist die Rekombinationshäufigkeit im heterochromatischen Bereich. Falls Crossing-Over im Heterochromatin seltener als im Euchromatin auftreten würde, könnte man damit erklären, daß noch keine Duplikations-Defizienz bei Nachkommen von Trägern einer perizentrischen Inversion 9 gefunden wurde. Der invertierte Bereich enthält unter anderem das konstitutive Heterochromatin. Nach Yunis und Yasmineh (1971) scheint Crossing-Over im heterochromatischen Bereich tatsächlich seltener als im euchromatischen stattzufinden. Schon 1965 wies Roberts für das konstitutive Heterochromatin eine verminderte Rekombinationshäufigkeit während der Meiose bei Drosophila melanogaster nach. Im Gegensatz dazu ist die Häufigkeit von Schwesterchromatidaustauschfiguren im heterochromatischen Bereich oftmals höher als im euchromatischen (Kim et al. 1974; Natarajan und Klasterska 1975; Deaven und Stubblefield 1969). Dieses paradoxe Verhalten bei der Rekombination einerseits und beim Schwesterchromatidaustausch andererseits könnte man folgendermaßen erklären: Falls die DNA des Heterochromatins tatsächlich genetisch inaktiv sein sollte, könnte sie aufgrund von Mutationen in ihrer Sequenz stärker variieren als essentielle Gene. Bei der Paarung der Chromosmen während der Meiose würden dann stark differierende homologe Chromosomenabschnitte nebeneinanderliegen; dadurch könnte die Rekombinationshäufigkeit herabgesetzt werden. Die Voraussetzungen wären ganz anders bei Schwesterchromatiden: Auf diesen Regionen lägen identische Nukleotidsequenzen, die durch die stärkere Kondensation während der Interphase auch näher zusammenliegen würden. Auf diese Weise würden sich die Chancen für Crossing-Over erhöhen (Comings 1972). Es gibt aber auch Untersuchungen (Carrano und Wolff 1975; Hsu und Pathak 1976; Ferguson-Smith 1974),

die mit dieser Hypothese nicht in Einklang zu bringen sind, so daß man letzten Endes doch keine endgültigen Aussagen zur Rekombinationshäufigkeit im heterochromatischen Bereich machen kann.

Abschließend ist zu sagen, daß bisher nur Vermutungen bestehen, um zu erklären, warum keine Duplikations-Defizienzen bei den Nachkommen von Trägern einer perizentrischen Inversion 9 gefunden worden sind.

3. SYMPTOMATIK BEI CHROMOSOMENABERRATIONEN DES CHROMOSOMS 9

In diesem Kapitel werden alle Chromosomenstörungen des Chromosoms 9 - abgesehen von der perizentrischen Inversion 9 - behandelt. Die Symptomatik dieser Krankheitsbilder soll möglichst genau herausgearbeitet werden, um Vergleiche mit Fällen von perizentrischer Inversion 9 anstellen zu können. Anhand der übereinstimmenden klinischen Symptomatik könnten dann eher Duplikations-Defizienzen bei perizentrischer Inversion 9 angenommen werden, ohne daß diese durch die heutigen zytogenetischen Untersuchungsmethoden nachgewiesen werden könnten.

Die einzelnen Chromosomenstörungen sind jedoch in unterschiedlicher Häufigkeit aufgetreten. Von der kompletten Monosomie 9, der Deletion des langen Arms des Chromosoms 9, der partiellen Tetrasomie 9 und dem Ringchromosom 9 existieren jeweils nur wenige Falldarstellungen, so daß man keine zusammenfassenden Tabellen erstellen kann. Vergleiche mit diesen Krankheitsbildern wären daher nur unzureichend fundiert.

3.1. Partielle Trisomie 9

Die Untersuchungen der partiellen Trisomie 9 sind so zahlreich, daß von minimalen bis zu großen trisomen Abschnitten des Chromosoms 9 alles beobachtet werden konnte. Man fand bei den Patienten mit partieller Trisomie 9 eine auffallend ähnliche Symptomatik. Eine Übersicht über einige Fälle aus der Literatur gibt Tabelle 2. Es wurden dabei aber nur solche Fälle berücksichtigt, die neben einer Trisomie für den kurzen Arm noch maximal die Region 9q13 einschließen. Rethoré et al. (1973) waren die ersten, denen die übereinstimmende Symptomatik bei Patienten mit Trisomie 9p auffiel. Sie zählten folgende Merkmale zum Trisomie 9p Syndrom: geistige Retardierung, Mikrozephalus, Enophthalmus, anti-mongoloide Lidachsenstellung, Hypertelorismus, anormale Ohren, fleischige Nase, abfallende Mundwinkel, Hypoplasie einiger Phalangen, Vierfingerfurche, Fehlen eines digitalen Triradius oder Fusion der Triradien b und c. Zur Hypoplasie der Phalangen ist noch hinzuzufügen, daß eine Klinodaktylie der 5. Finger besonders häufig beobachtet wurde.

Bisher sind etwa 60 Fälle mit Trisomie 9p (De Grouchy und Turleau 1977) berichtet worden, die den direkten Zusammenhang der Befunde mit der Chromosomenstörung bestätigten.

Bei 2 Vätern von Kindern mit Trisomie 9p fand sich eine verlängerte, sekundäre Konstriktion des Chromosoms 9 (Hoehn et al. 1971; Käosar et al. 1976). Die erhöhte Brüchigkeit dieser Chromosomenabschnitte wird von mehreren Autoren beschrieben (Schmid und Vischer 1969; Schwanitz et al. 1971).

Tabelle 2: Klinische Symptomatik bei partieller Trisomie 9

Untersucher	1	2	2	3	4	5	5	5	5	5	5	5	6	5	5	7	8	9	10	10	10	10	Summe
Fall		1	2			3	4	5	6 *	8 **	9 **	10		1	2				1	2	3	4	
Jahr	1976	1975	1975	1976	1975	1973	1973	1973	1973	1973	1973	1973	1973	1973	1973	1975	1975	1976	1975	1975	1975	1975	
Geschlecht	m	w	w	w	w	m	m	m	w	m	m	w	m	w	w	w	w	w	w	w	w	w	13w/7m
trisomes Segment p ter →	p11	p13	p12	p12	p11	p11	p11	p11	p11	p11	p11	p11	p11	q11	q12	q12	q12	q12	q13	q13	q13	q13	
geistige Retardierung	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	21/22
Mikrozephalus	+	+	+	-	-	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	-	-	-	+	+	+	+	16/22
Enophthalmus	+	-	-	+	-	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	-	+	+	-	-	-	-	13/22
Hypertelorismus	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	-	-	-	18/22
anti-mongoloide Lidachsenstellung	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	-	+	-	-	-	-	+	15/22
fleischige Nase	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	22/22
mißgebildete Ohren	+	-	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	19/22
abfallende Mundwinkel	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	+	+	-	+	+	-	+	+	+	-	+	+	16/22
hypoplastische Phalangen	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	22/22
Klinodaktylie des 5. Fingers	+	+	+	+	+	-	-	-	+	-	-	+	+	-	-	+	-	+	+	+	+	+	14/22
deformierte Nägel	+	+	+	+	-	-	-	+	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	11/22
Vierfingerfurche	+	+	+	-	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	-	+	+	-	+	-	+	17/22
Fehlen eines digitalen Triradius oder Fusion der Triradien b und c	+	+	+	-	-	+	-	+	-	+	+	+	+	+	+	-	+	-	+	+	+	+	16/22

Untersucher: Chiyo (1), Mulcahy (2), Lurie (3), Jacobsen (4), Rethore (5), Bacchichetti (6), Balicek (7), Stoll (8), Käosaar (9), Blank (10)

+ = vorhanden; - = nicht vorhanden oder nicht angegeben;

m = männlich; w = weiblich;

* Nachuntersuchung eines Falls von Hoehn et al. (1971)

** Nachuntersuchung von 2 Fällen von Cantu et al. (1971)

Schließt der trisome Bereich des Chromosoms 9 noch einen größeren Teil des langen Arms mit ein, geht er also über die Region 9q13 hinaus, so scheinen noch weitere Symptome zu den oben geschilderten hinzuzukommen. Auf diesem Gebiet liegen allerdings bedeutend weniger Fälle vor. Mit dieser Problematik beschäftigten sich vor allem Sutherland et al. (1976). Wie aus Tabelle 2 ersichtlich ist, scheint sich die Symptomatik des Trisomie 9p Syndroms nicht zu verändern, wenn die partielle Trisomie auch noch die Region 9q1 einbezieht. Erstreckt sich die Trisomie aber auf größere Bereiche des langen Arms, so kommen weitere Symptome hinzu (Tabelle 3). Suthèrland et al. (1976) versuchten, bestimmte Merkmale den einzelnen Regionen des langen Arms des Chromosoms 9 zuzuordnen. Bei einer zusätzlichen Trisomie der Region 9q2 treten möglicherweise folgende Symptome zu denen des Trisomie 9p Syndroms hinzu: Mikrognathie, Anomalien der Schädelnähte, Veränderungen des Urogenitaltraktes, Herzmißbildungen und ein früher Tod.

Wird die Region 9q3 auch noch in die Trisomie einbezogen, treten Fehlbildungen an Gelenken hinzu, insbesondere an Hüft- und Kniegelenken. Die Befunde bei kompletter Trisomie 9 (Tabelle 5) unterstreichen die Wahrscheinlichkeit der Vermutungen von Sutherland et al. (1976).

Mittlerweile fanden sich jedoch auch Fälle mit Trisomie 9q-, die weniger gut in das von Sutherland et al. (1976) entwickelte Schema einzuordnen waren (Fujita et al. 1976).

Tabelle 3: Klinische Befunde - außer denen des Trisomie 9p Syndroms - bei Patienten mit zusätzlicher Trisomie 9q (nach Sutherland et al. 1976)

Untersucher	Rethore * Fall 7	Schwanitz	Centerwall	Kushnik	Sutherland Fall 1
Jahr	1973	1974	1975	1976	1976
trisomer Abschnitt des Chromosoms 9	p ter→q21	p ter→q22	p ter→q22	p ter→q2	p ter→q32
Anomalien des Urogenitaltraktes	+	+	+	-	+
Mikrognathie	+	-	+	+	+
Anomalien der Schädelnähte	+	+	-	-	+
Todesalter	15 Monate	17 Monate	lebt nach 6 Mon.	4 Monate	17 Tage
Herzmißbildungen	-	+	+	+	+
Luxation von Knie oder Hüfte	-	-	+	-	+

* Nachuntersuchung eines Falls von Rott et al. (1971)
+ = vorhanden; - = nicht vorhanden oder nicht angegeben

Nach unseren Informationen sind auch 4 Fälle beschrieben worden, die eine partielle Trisomie für Teile des langen Arms des Chromosoms 9 aufweisen (Tabelle 4). Vergleicht man die Symptome mit der Symptomatik bei Trisomie 9, so lassen sich keine größeren Übereinstimmungen feststellen. Im Rahmen unserer Untersuchungen ist der von Hongell (1976) beschriebene Fall besonders interessant, da der Vater der Patientin eine perizentrische Inversion 9 aufweist [46,XY, Inversion 9 (p11;q13)]. Das Extrachromosom der Probandin besteht aus dem invertierten Segment und dem Rest des langen Arms des Chromosoms 9. Sie hat also eine Trisomie für den langen Arm und für ein kleines Stück des kurzen Arms des Chromosoms 9 [47,XX+der9 (qter→q13::p11→q13)]. Das Bruchereignis, das die Deletion hervorgerufen hat, scheint an der Verbindungsstelle zwischen invertiertem Segment und kurzem Arm aufgetreten zu sein. Die klinischen Befunde sind leider nur unvollständig aufgeführt: schwere, geistige Retardierung, multiple Fehlbildungen und Epilepsie. Ein phänotypisch normaler Sohn hat die perizentrische Inversion 9 von seinem Vater geerbt.

Wie schon erwähnt, zeichnet sich der Übergang von Heterochromatin zu Euchromatin durch eine erhöhte Bruchempfindlichkeit aus (Schmid und Vischer 1969; Schwanitz et al. 1971; Morad et al. 1973). Zusätzlich zu dem Bruchereignis ist eine Chromosomenfehlverteilung aufgetreten, die möglicherweise durch die perizentrische Inversion 9 begünstigt wurde.

Tabelle 4: Klinische Symptomatik bei partieller Trisomie 9 q

Untersucher	Faed	Turleau Fall 1	Turleau Fall 2
Jahr	1976	1975	1975
trisomer Abschnitt	q12→q32	q11→q33	q31→q ter
Geschlecht	m	m	w
Geburtsgewicht	1730 g	2300 g	2760 g
Geburtslänge	-	50 cm	48 cm
Entwicklung	geistige Retardierung	geistige Retardierung	unauffällig
Schädel	Mikrozephalie Vogelgesicht	Mikrozephalie Dolichozephalus	vorspringende Stirn
Nase	spitz	spitz	spitz
Ohren	einfach geformt	normal	groß, tiefansetzend
Augen	weit auseinander	Hypotelorismus, Epikantus, tiefliegend	leichter Hypotelorismus, tief liegend
Gaumen	hoher Gaumenbogen	atrophisch	normal
Kiefer	Retromikrognathie	kleines Kinn	kleines Kinn, Retrognathie
Vierfingerfurche	+	-	-
Finger	spitz zulaufend, Fehlstellung d. 5.Finger	lang, abnorme Haltung	lang, abnorme Haltung
Genitale	hypoplastisch	normal	normal
Hüfte	Abduktionsbehinderung Beugekontraktur	normal	normal
Knie	Beugekontraktur	normal	normal
Herz	normal	Ventrikelseptumdefekt	normal

m = männlich; w = weiblich: + = vorhanden; - = nicht vorhanden oder nicht angegeben

3.2. Komplette Trisomie 9

Eine komplette Trisomie 9 bei Lebendgeborenen ist bisher erst in wenigen Fällen beobachtet worden. Dabei handelt es sich in der Mehrzahl um Patienten, die ein Trisomie 9 Mosaik aufweisen. Wie sich die klinische Symptomatik durch ein Mosaik verändert, läßt sich anhand der wenigen Fälle nicht genau festlegen. Die offensichtliche Übereinstimmung einiger pathologischer Befunde (Tabelle 5) ermöglichte es, ein Trisomie 9 Syndrom mit folgenden Merkmalen abzuleiten: niedriges Geburtsgewicht, psychomotorische Retardierung, tief ansetzende oder mißgebildete Ohren, Mikrognathie, Herzfehler, Hüftluxation und andere Extremitäten-Fehlbildungen, früher Tod. Durch neuere Untersuchungen wurden einige Symptome, die bei den ersten Fällen auftraten, in Frage gestellt; wie beispielsweise Mikrozephalus, Hypertelorismus, Enophthalmus, mongoloide Lidachsenstellung, fleischige Nase, dicke Wangen, hypoplastisches Genitale. Nur durch die Untersuchung weiterer Fälle wird es möglich sein, die Symptome des Trisomie 9 Syndroms genau festzulegen.

Integriert man die weniger häufig auftretenden Symptome in das Trisomie 9 Syndrom, so schließt es - abgesehen von einer Diskrepanz in der Stellung der Lidspalte - die Symptomatik des Trisomie 9p Syndroms mit ein.

Insgesamt haben die Patienten mit einer Trisomie 9 eine sehr schlechte Überlebenschance. Die Prognose scheint allerdings etwas günstiger zu sein, wenn ein Trisomie 9 Mosaik vorliegt.

Tabelle 5: Klinische Symptomatik bei kompletter Trisomie 9

Untersucher	Sutherland	Feinfold	Seaurigat **	Schinzel *	Lewandowski	Bowen *	Haslam	Tropp C.B.	C.B.	Zusammenfassung
Fall	2									
Jahr	1976	1973	1976	1974	1977	1974	1974	1977	1977	
Geschlecht	m	m	w	m	w	m	m	w	w	4w/5m
Trisomie 9 Mosaik	-	-	-	+	+	+	+	+	+	3x komplette Trisomie 6x Mosaiktrisomie
Prozentsatz der trisomen Zellen:										
Lymphozytenkultur	100	100	100	51	42	12	6	5,8	2,1	
Fibroblastenkultur	-	-	-	0	-	0	8	-	2,5	
niedriges Geburtsgewicht	+	-	+	+	-	+	+	+	+	7/9
psychomotorische Retardierung	-	+	-	+	+	-	+	+	+	6/9
Mikrozephalus	+	+	-	-	+	-	+	-	-	4/9
Hypertelorismus	+	+	-	+	+	-	-	-	-	4/9
Enophthalmus	-	+	-	+	+	-	+	-	-	4/9
mongoloide Lidachsenstellung	-	+	-	+	+	+	-	-	-	4/9
mißgebildete Ohren	+	+	+	+	+	+	+	+	+	9/9
große, fleischige Nase	-	+	-	+	+	+	+	-	-	5/9
dicke Backen	-	+	-	-	+	+	+	-	-	4/9
Mikrognathie	+	+	+	+	+	+	+	-	-	7/9
Herzfehler	+	+	+	-	+	+	+	-	+	7/9
Hüftluxation	+	+	+	+	+	+	+	-	-	7/9
hypoplastisches Genitale	+	+	-	+	-	+	+	-	-	5/9
Tod	3,5 Monate	26 Tage	16 Stunden	lebt noch 9 Wochen	lebt noch 5 Monaten	42 Tage	9 Jahre	lebt noch 7 Jahren	10 Tage	3 leben/ 6 sind tot

+ = vorhanden; - = nicht vorhanden oder nicht angegeben; m = männlich; w = weiblich; * zusätzliche perizentrische Inversion
** zusätzlich 9 qh+

Aus unserer Sicht sind besonders die Fälle interessant, bei denen zusätzlich zu der Trisomie 9 noch eine perizentrische Inversion 9 in der Familie aufgetreten ist.

Sowohl Schinzel et al. (1974), als auch Bowen et al. (1974) fanden bei ihren Patienten ein Trisomie 9 Mosaik. Zusätzlich fand sich jeweils bei der Mutter und bei den diploiden Zellen der Probanden ein Chromosom 9 mit einer perizentrischen Inversion. Die trisomen Zellen der Probanden enthielten 2 Chromosomen 9 mit einer perizentrischen Inversion.

In einer Kurzveröffentlichung schildern Martin et al. (1974) einen weiteren Fall eines Patienten mit einem Trisomie 9 Mosaik, ohne die klinischen Befunde näher zu erörtern. Auch sie konnten in den diploiden Zellen des Probanden ein Chromosom 9 und in den trisomen Zellen 2 Chromosomen 9 mit einer perizentrischen Inversion nachweisen. Diese 3 Befunde erwecken den Verdacht, daß Personen mit einer perizentrischen Inversion 9 praedisponiert für eine Fehlverteilung der Chromosomen während der Meiose, bzw. während der ersten mitotischen Zellteilungen sein könnten. Durch ein unentdecktes Trisomie 9 Mosaik könnte man eventuell die pathologischen Befunde mancher Träger einer perizentrischen Inversion 9 erklären.

Die Untersuchung von Seabright et al. (1976) bei einem Patienten mit Trisomie 9 verdient ebenfalls besondere Beachtung. Sie fanden bei der Mutter ein Chromosom 9 mit einer langen sekundären Konstriktion (9qh+), bei dem Probanden ein Chromosom 9 mit einem nochmals doppelt so großen Heterochromatinbereich.

Für diesen Befund gelten prinzipiell dieselben Überlegungen wie für die perizentrische Inversion 9. Sowohl bei der perizentrischen Inversion 9 wie bei der Verlängerung des Heterochromatins (9qh+) handelt es sich um Befunde, die von den meisten als bedeutungsloser Polymorphismus angesehen werden.

Bei 10 Befunden mit Trisomie 9 bzw. Trisomie 9 Mosaik fanden sich 3 Fälle mit einer zusätzlichen perizentrischen Inversion 9 (Schinzel et al. 1974; Bowen et al. 1974; Martin et al. 1974) und 1 Fall mit einer verlängerten sekundären Konstriktion (Seabright et al. 1976).

3.3. Partielle Monosomie 9

Die meisten Fälle einer Partialmonosomie 9 betreffen die Deletion des kurzen Arms. Nur über sie kann deswegen zusammenfassend berichtet werden. Einen Überblick über die wichtigsten Symptome bei 10 Befunden mit partieller Deletion des kurzen Arms des Chromosoms 9 gibt Tabelle 6. Dabei zeigte sich die Region 9p22 besonders zur Bruchstelle disponiert: 8 mal fand das Bruchereignis hier statt, je einmal waren die Regionen 9p13 und 9p21 beteiligt. Die klinische Symptomatik zeigte in allen 10 Fällen auffällige Ähnlichkeiten. Alfi et al. (1973) und Orye et al. (1975) waren die ersten, die deswegen von einem 9p- Deletionssyndrom sprachen. Faßt man die 10 Fälle zusammen, so kann man folgende Symptome dazuzählen: geistige Retardierung, Trigonozephalie, mongoloide Lidachsenstellung, Epikanthus, breiter und platter Nasenansatz, aufwärts-

Tab. 7: Auftreten von [illegible] bei Trisomie 13

Untersucher	Alfi						Orye	Serville	Bergamo	Breg	Zusammenfassung
Fall	AP	EM	LC	SW	KK	ER					
Jahr	1976	1976	1976	1976	1976	1976	1975	1976	1977	1976	
Geschlecht	w	m	w	m	w	w	w	m	w	w	7w/3m
Alter der Mutter (Jahre)	22	25	27	27	45	31	25	37	30	-	Durchschnitt: 29,9 Jahre
Alter des Vaters (Jahre)	25	29	24	29	48	34	24	41	30	-	Durchschnitt: 31,6 Jahre
translokiertes Segment p ter→	p22	p22	p22	p22	p22	p22	p22	p21	p22	p13	8xp22; 1xp22; 1xp13
mentale Retardierung	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	9/10
Trigonozephalie	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	9/10
mongoloide Lidachsenstellung	+	-	+	+	+	+	-	-	+	-	6/10
Epikantus	+	-	+	+	+	+	-	+	+	-	7/10
Hypertelorismus	+	+	-	-	-	-	+	-	-	-	3/10
leichter Exophthalmus	+	+	+	-	+	+	-	-	-	-	6/10
breiter, platter Nasenansatz	+	+	+	-	+	+	+	+	-	-	8/10
aufwärtsweisende Nasenlöcher	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	8/10
langes Philtrum	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	9/10
tiefsitzende Ohren	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	8/10
Mikrognathie	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	9/10
hoher Gaumen	+	+	+	+	+	+	-	+	-	+	8/10
kurzer Nacken	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	9/10
pathologische Herzgeräusche	+	+	+	+	-	-	+	-	-	-	5/10
weit auseinanderstehende Brustwarzen	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	8/10
lange Finger	+	+	+	+	+	+	-	+	-	-	7/10
quadratische Fingernagel	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	6/10
Zahl der Wirbel an den Fingerspitzen	6	6	6	-	6	10	4	4	-	7	

+ = vorhanden; - = nicht vorhanden oder nicht angegeben; m = männlich; w = weiblich

weisende Nasenlöcher, langes Philtrum, tiefsitzende Ohren, Mikrognathie, hoher Gaumen, kurzer Nacken, weit auseinanderstehende Brustwarzen, lange Phalangen. Die Hautleistenbefunde waren bei einigen Patienten ebenfalls auffällig. Außerdem wiesen 50 % der Patienten pathologische Herzgeräusche auf.

Alfi et al. (1976) stellten einen interessanten Vergleich zwischen den Symptomen des Trisomie 9p Syndroms, das schon beschrieben worden ist, und jenen des 9p-Syndroms an: Die Patienten mit 9p-Syndrom haben eine vorspringende Stirn, einen leichten Exophthalmus, eine mongoloide Lidachsenstellung, aufwärts weisende Nasenlöcher und ein langes Philtrum. Im Gegensatz dazu zeigen die Patienten mit einem Trisomie 9p Syndrom eine abgeflachte Stirn, einen leichten Enophthalmus, eine anti-mongoloide Lidachsenstellung, einwärtsweisende Nasenlöcher und ein kleines Philtrum. Das Aussehen der Hände und das Verhalten der Patienten scheint bei beiden Syndromen ebenfalls gegensätzlich zu sein.

Das 9p-Syndrom und das Trisomie 9p Syndrom entsprächen damit dem "Typ und Kontratyp" - Konzept von Lejeune (1968).

4. FAMILIENUNTERSUCHUNGEN BEI PERIZENTRISCHER INVERSION 9 AUS DER LITERATUR

4.1. Häufigkeit der perizentrischen Inversion 9

Vor Einführung der Banding-Techniken wurde die perizentrische Inversion 9 für eine seltene Chromosomenstörung gehalten. Mit konventionellen Färbemethoden fanden Gerald und Walzer (1970) nur in 1 Fall ein metazentrisches Chromosom der C-Gruppe bei 3584 phänotypisch unauffälligen Neugeborenen. Das entspricht einer Häufigkeit von 0,03 %. Ähnliche Ergebnisse erzielten Lubs und Ruddle (1971) bei ihrer Untersuchung mit Standard-Färbetechniken: Bei 3476 Neugeborenen kaukasischer Mütter stellten sie in 2 Fällen eine perizentrische Inversion 9 fest (0,06 %). Als Ausnahme muß man ihr Ergebnis von 10 Fällen einer perizentrischen Inversion 9 bei 807 Neugeborenen farbiger Mütter (1,24 %) werten. Es zeigt sich hier aber ein deutlicher Rassenunterschied. Der Unterschied zwischen den einzelnen Färbetechniken wird durch die Arbeit von Ferguson-Smith (1974) deutlich: Mit konventionellen Untersuchungsmethoden fand er 1 Inversionsträger bei 2291 untersuchten Personen (0,04 %), mit Banding-Methoden konnten 4 Fälle einer perizentrischen Inversion 9 bei 367 Personen (1,09 %) identifiziert werden. Einen Überblick über die tatsächliche Häufigkeit der perizentrischen Inversion 9 geben die Tabellen 7 und 8. Es wurden allerdings nur solche Untersuchungen berücksichtigt, die mit Banding-Methoden durchgeführt wurden. Nach Ausschluß der Außenseiterbefunde ergab sich im Einsendungsgut zytogenetischer Institute eine Häufigkeit von 2,19 %; im unausgewählten, gesunden Kollektiv fanden sich in

Tabelle 7: Häufigkeit der perizentrischen Inversion 9
im Einsendungsgut genetischer Institute

Untersucher	Häufigkeit der per. Inv. 9 Inv. 9: Gesamtkollektiv	Untersuchungs-methode	untersuchtes Kollektiv
Ferguson-Smith (1974)	4 : 367 (1,09 %)	Banden	Patienten
Mutton u. Daker (1972)	3 : 200 (1,5 %)	Q-Banden	Patienten
Madan u. Bobrow (1974)	8 : 282 (2,84 %)	GTG-,Q-,G11-Banden	Patienten
De la Chapelle (1974)	6 : 631 (0,95 %)	GTG-Banden	Patienten
Hansmann (1975)	6 : 93 (6,45 %)	GTG-, C-Banden	Patienten
Lubs u. Lubs (1973)	4 : 84 (4,76 %)	Anfangs Standardfärbung und Q-Banden, später GTG und Q-Banden	geistig retardierte Patienten
Tsenghi (1976)	14 : 400 (3,5 %)	G11-Banden	Patienten
Ballesta (1976)	4 : 2051 (0,2 %)	Banden	Patienten
Summe	49 : 4108 (1,19 %)		
Summe ohne Ballesta (1976)	45 : 2057 (2,19 %)		

Tabelle 8: Häufigkeit der perizentrischen Inversion 9
bei gesunden Personen

Untersucher	Häufigkeit der per. Inv. 9 Inv. 9: Gesamtkollektiv	Untersuchungsmethode	untersuchtes Kollektiv
Lubs u. Lubs (1973)	5 : 600 (0,83 %)	GTG-Banden	Neugeborene
Ghosh (1976)	2 : 30 (6,67 %)	C-Banden	Normalpersonen
Mc Kenzie u. Lubs (1975)	4 : 77 (5,2 %)	GTG-, Q-, C-Banden	Neugeborene
Craig-Holmes (1973)	1 : 20 (5 %)	C-Banden	Normalpersonen
Cohen (1976)	3 : 700 (0,43 %)	Banden	Neugeborene
Müller (1975)	80: 354 (22,6 %)	C-Banden	Neugeborene
Park u. Antley (1974)	14: 49 (28,6 %)	C-Banden	Normalpersonen
Summe	109 : 1830 (5,95 %)		
Summe ohne Müller (1975) Park u. Antley (1974)	15 : 1427 (1,05 %)		

einer Häufigkeit von 1,05 % Befunde mit perizentrischer Inversion 9. Da wir die Untersuchungen mit Extremwerten bei den oben genannten Ergebnissen nicht berücksichtigten, ist es kaum möglich, aus diesen Zahlen weitergehende Schlüsse zu ziehen. Bei Einbeziehung aller Untersuchungen würden sich die Relationen sogar ins Gegenteil verändern. Als Ergebnis festzuhalten bleibt aber, daß Befunde mit perizentrischer Inversion des Chromosoms 9 in einer Häufigkeit von über 1 % in der Bevölkerung vorzuliegen scheinen.

In unserem Institut werden Befunde mit perizentrischer Inversion 9, die ausschließlich durch C-Banden nachgewiesen worden sind, zunächst vorsichtig bewertet. Bei anschließender Beurteilung mit GTG-Banden zeigte sich in manchen Fällen, daß gar keine perizentrische Inversion 9 vorlag. Es muß also nicht bei jedem auffälligen Befund in der C-Färbung eine Inversion 9 dahinterstecken. Wegen dieser Unsicherheit haben wir diejenigen Untersuchungen mit Extremwerten, die nur mit der C-Färbung durchgeführt wurden, vorsichtiger beurteilt.

4.2. Klinische und zytogenetische Ergebnisse der Literaturuntersuchungen

Familienuntersuchungen bei Befunden mit perizentrischer Inversion des Chromosoms 9 sind bisher nur in sehr geringem Ausmaß durchgeführt worden. Bei 30 Befunden mit perizentrischer Inversion 9 wurde in 18 Fällen eine gründliche Untersuchung der Familien durchgeführt (Wahrmann et al. 1972; De la Chapelle et al. 1974; Boue et al. 1975), während es sich bei den übrigen 12

Untersuchungen mehr oder weniger um Einzelfalldarstellungen handelt (Howard-Peebles und Stoddard 1976; Hongell 1976; Mutton und Daker 1973; Schinzel et al. 1974; de Grouchy et al. 1972; Haas et al. 1976 ; Bowen et al. 1974; Martin et al. 1974; Hansmann und Keutel 1975). Interessanterweise kam nur 1 Fall einer Neumutation der perizentrischen Inversion 9 vor (Hansmann und Keutel 1975), wobei die Bruchstellen (p24q12) allerdings stark von den anderen Befunden abwichen. Ansonsten wurde die Inversion des Chromosoms 9 von den Eltern in gleicher Weise an männliche und weibliche Kinder weitervererbt. Bei den 30 Familien war in 14 Fällen der Überträger männlichen Geschlechts, in 11 Fällen weiblich, 4 mal wurden die Eltern nicht zytogenetisch untersucht (1 Neumutation). Einen Überblick über die Befunde bei perizentrischer Inversion 9 verschafft Tabelle 9. Insgesamt wurden in diesen 30 Familien 137 Chromosomenuntersuchungen durchgeführt. Dabei fanden sich 79 Personen mit perizentrischer Inversion des Chromosoms 9. 37 mal war der Carrier männlich, davon 1 mal homozygot für die perizentrische Inversion 9, und 41 mal weiblich, davon 2 homozygote. Bei 1 Abort mit perizentrischer Inversion 9 wurde das Geschlecht nicht festgelegt.

Von besonderem Interesse ist auch der Anlaß für die zytogenetische Untersuchung: Bei 12 Fällen von perizentrischer Inversion 9 konnte die klinische Symptomatik durch eine weitere Chromosomenaberration erklärt werden. In 5 Familien waren habituelle Aborte oder perinatal gestorbene Kinder, in 4 Familien langjährige Sterilität der Anlaß der zytogenetischen Untersuchung. Bei den restlichen 9 Probanden führte die klinische Symptomatik zur Chromosomenanalyse. Außer der perizentrischen Inversion 9 fand sich bei diesen Fällen keine weitere

Tabelle 9: Darstellung der Befunde mit perizentrischer Inversion 9
- Familien aus der Weltliteratur -

Untersucher	Boue (1975) Familie 1	Boue (1975) Familie 2	Boue (1975) Familie 3	Boue (1975) Familie 4	Boue (1975) Familie 5
Anlaß	4 Aborte	Amniozentese bei 43-jähriger Frau nach 19 Jahren Sterilität	15 Jahre Sterilität	7 Jahre Sterilität bei Oligoasthenospermie	47,XY,+21 M.Down
Carrier der periz. Inv. 9	Vater	Vater	Vater	Vater	Vater
Bruchstellen	p11q13 oder p13q21	p11q13 oder p13q21	p11q13 oder p13q21	p11q13 oder p13q21	p11q13 oder p13q21
weitere pathologische Befunde in der Familie	Sohn: perinatal gestorbene Frühgeburt, Spina bifida mit Meningozele, Penisatrophie, Kryptorchismus, Omphalozele kurze Tibia, Klumpfüße, Blasenekstrophie Analatresie, Vierfingerfurche, Chromosomenanalyse mit Standardmethoden unauffällig	-	1 Extrauteringravidität nach induzierter Ovulation	1 Abort; keine Chromosomenanalyse	-

Fortsetzung Tabelle 9: Darstellung der Befunde mit perizentrischer Inversion 9

- Familien aus der Weltliteratur -

Untersucher	Boue (1975) Familie 6	Boue (1975) Familie 7	Boue (1975) Familie 8	Boue (1975) Familie 9	Boue (1975) Familie 10
Anlaß	47,XY,+21 M.Down	3 Jahre Sterilität	perinatal gestorbene Frühgeburt	4 Aborte, 1 Totgeburt	46,XX,t(1;7), inv 9;mißgebildetes Kind: Mikrozephalus mit Kraniostenose
Carrier der periz. Inv. 9	Vater	Vater (homozygot)	Mutter	Mutter	Mutter
Bruchstellen	p11q13 oder p13q21	p11q13 oder p13q21	p11q13 oder p13q21	p11q13 oder p13q21	p11q13 oder p13q21
weitere pathologische Befunde in der Familie	-	2 Aborte: keine Chromosomenanalyse, 1 Abort:47,+8, inv 9	1 Abort; keine Chromosomenanalyse	-	-

Fortsetzung Tabelle 9: Darstellung der Befunde mit perizentrischer Inversion 9
- Familien aus der Weltliteratur -

Untersucher	Wahrmann (1972) Familie 1	Wahrmann (1972) Familie 2	De la Chapelle (1974), Fam. J	De la Chapelle (1974), Fam. T
Anlaß	46,XX,inv 9; primäre Amenorrhoe, Cubitus valgus, niedriger Haaransatz, unterentwickelte Brüste, multiple Naevi	46,XX,inv 9; geistige und körperliche Retardierung, Glaukom bds., seit 1. Lebensmonat rezidivierende Gastroenteritiden und Atemwegsinfektionen, seit 4. Lebensjahr Muskelschwäche	46,XY,inv 9; körperliche Retardierung, Skrotalhernie, Phimose	45,XO,inv 9; Turner Syndrom
Carrier der periz. Inv 9	Vater	Vater	Vater	Mutter
Bruchstellen	nicht festgelegt (Standardmethoden)	nicht festgelegt (Standardmethoden)	p1q13	p1q13
weitere pathologische Befunde in der Familie	-	1 Totgeburt; 3 perinatal gestorbene Geschwister; keine Chromosomenanalyse	-	-

Fortsetzung Tabelle 9: Darstellung der Befunde mit perizentrischer Inversion 9

- Familien aus der Weltliteratur -

Untersucher	De la Chapelle (1974), Fam. S	De la Chapelle (1974), Fam. V	De la Chapelle (1974), Fam. Ma	De la Chapelle (1974), Fam. P
Anlaß	46,XX,inv 9; klinische Zeichen eines Turner Syndroms	2 Kinder mit Mißbildungen: 1) 46,XY,inv 9; Lippenspalte; 2) Tochter an kongenitalem Herzfehler gestorben; keine Chromosomenanalyse	4 Aborte	2 Kinder mit Mißbildungen: 1) Totgeburt mit Mikrozephalus u. Lippen-Gaumenspalte; keine Chromosomenanalyse; 2) Tochter mit Enzephalozele, Lippen-Gaumenspalte, Pes equinovarus, Hexadaktylie an Händen u. Füßen; keine Chromosomenanalyse
Carrier der periz. Inv. 9	Mutter	Mutter (Eltern blutsverwandt, 5 Generationen zurück	Vater	Vater
Bruchstellen	p1q13	p1q13	p1q13	p1q13
weitere pathologische Befunde in der Familie	-	Schwester: 46,XX,inv9 (homozygot); geistige und körperliche Retardierung, Hyperglycinaemie	-	-

Fortsetzung Tabelle 9: Darstellung der Befunde mit perizentrischer Inversion 9
-Familien aus der Weltliteratur-

Untersucher	Schinzel (1974)	De Grouchy (1972)	Hongell (1976)	Haas (1976)	Bowen (1974)
Anlaß	46,XY,inv 9/ 47,XY, inv 9,+ inv 9; geistige u. körperliche Retardierung, faciale Dysmorphien, Kryptorchismus, muskuläre Hypotonie	46,XY,Fr; faciale Dysmorphien, Anomalien der Hände und Füße	47,XX,+der 9 (qter q13:: p11 q13:); multiple Mißbildungen, Epilepsie, schwere geistige Retardierung	7 Aborte	46,XY,inv 9/ 47,XY,inv 9 + inv 9;faciale Dysmorphien, Anomalien der Hände u. Füße, Vierfingerfurche bds., kongenitaler Herzfehler, kleiner Penis Kryptorchismus; gestorben am 42. Lebenstag
Carrier der periz. Inv. 9	Mutter	Vater	Vater	Mutter	Mutter
Bruchstellen	p12q13	nicht festgelegt	p11q13	p11q13 oder p13q21	nicht festgelegt
weitere pathologische Befunde in der Familie	-	1 Abort; keine Chromosomenanalyse	-	-	Mutter: 46,XX,inv 9; seit 10. Lebensjahr Epilepsie

Fortsetzung Tabelle 9: Darstellung der Befunde mit perizentrischer Inversion 9

- Familien aus der Weltliteratur -

Untersucher	Martin (1974)	Hansmann (1975)	Howard-Peebles (1976), Fam. 1	Howard-Peebles (1976), Fam. 2	Howard-Peebles (1976), Fam. 3	Howard-peebles (1976), Fam. 4	Mutton (1973) PRU 6691
Anlaß	46,XX,inv 9 / 47,XX,inv 9,+inv9 Gedeihstörungen, Anämie, Hydrozephalus, rezidivierende Verdauungsstörungen wegen Kuhmilchintoleranz	46,XY,inv 9; dysplastische Merkmale, leichte diffuse Enzephalopathie, Dissoziation der psychischen Entwicklung	47,XYqs, +21,inv 9; M.Down	47,XY, +21,inv 9 M.Down	46,XX,inv 9; multiple Mißbildungen	46,XX; Lippenspalte	47,XY, +21,inv 9 M.Down
Carrier der periz. Inv. 9	?	Neumutation	?	?	Mutter	Mutter	?
Bruchstellen	nicht festgelegt	p24q12	p13q21	p13q13	p12q21	p12q13	nicht festgelegt
weitere pathologische Befunde in der Familie	-	-	-	-	-	-	-

Chromosomenaberration. Die klinische Symptomatik zeigte jedoch keine strenge Übereinstimmung.

Bei den Bruchpunkten der Inversion 9 gibt es unterschiedliche Ergebnisse:

1) p11 q13 bei 18 Familien (11 mal eventuell auch p13 q21; 6 mal p1 q13);
2) p12 q13 bei 2 Familien;
3) p24 q12 bei 1 Familie;
4) p13 q21 bei 1 Familie;
5) p13 q13 bei 1 Familie;
6) p12 q21 bei 1 Familie.

Bei 6 Familien wurden die Bruchpunkte nicht genau festgelegt. Weitaus am häufigsten fanden sich also die Bruchstellen p11 q13. Als wichtiges Ergebnis bleibt außerdem festzuhalten, daß die Bruchtypen intrafamiliär konstant geblieben sind.

4.3. Direkte Auswirkungen der perizentrischen Inversion 9 auf den Träger

Bei den 30 Familien aus der Literatur fanden sich 9 Personen mit perizentrischer Inversion 9 ohne zusätzliche Chromosomenaberrationen oder Hinweise auf andere Syndrome, die eine klinische Symptomatik aufwiesen. Es zeigt sich bei diesen Fällen jedoch keine übereinstimmende Symptomatik (Tabelle 10). Auffällig sind 4 Familien der Untersuchung von Boue et al. (1975), in denen von langjähriger Sterilität berichtet wird. Bei diesen Familien war immer der männliche Ehepartner der Träger der perizentrischen Inversion 9. Vielleicht übt die Inversion einen schädigenden Effekt auf die Spermio-

Tabelle 10: Klinische Symptomatik bei perizentrischer Inversion 9 ohne zusätzliche Chromosomenaberrationen oder Hinweis auf andere Syndrome

- Familien aus der Literatur -

Untersucher	Carrier der per. Inv. 9	Bruchstellen	klinische Symptomatik
Boue (1975) Familie 4	Vater	p11 q13 oder p13 q21	46, XY, inv 9; Oligozoospermie: Oligospermie (≤50 Mill./ml) Pathomorphospermie (40% pathologisch)
Wahrmann (1972) Familie 1	Vater	nicht festgelegt	46, XX, inv 9; primäre Amenorrhoe, Cubitus valgus, niedriger Haaransatz, unterentwickelte Brüste, multiple Naevi an Rumpf und Armen
Wahrmann (1972) Familie 2	Vater	nicht festgelegt	46, XX, inv 9; kongenitales Glaukom beidseits seit 1. Lebensmonat, rezidivierende Gastroenteritiden und Atemwegsinfektionen, seit 4. Lebensjahr Muskelschwäche, geistige und körperliche Retardierung
De la Chapelle (1974) Familie J	Vater	p1 q13	46, XY, inv 9; leicht dystrophische äußere Erscheinung, körperliche Retardierung, Skrotalhernie, Phimose

Fortsetzung Tabelle 10: Klinische Symptomatik bei perizentrischer Inversion 9 ohne zusätzliche Chromosomenaberrationen oder Hinweis auf andere Syndrome

- Familien aus der Literatur -

Untersucher	Carrier der per. Inv. 9	Bruchstellen	klinische Symptomatik
De la Chapelle (1974) Familie S	Mutter	p1 q13	46, XX, inv 9; klinische Zeichen eines Turner-Syndroms
De la Chapelle (1974) Familie V	Mutter	p1 q13	46, XY, inv 9; Lippenspalte
De la Chapelle (1974) Familie V	Mutter	p1 q13	46, XX, inv 9 (homozygot); geistige und körperliche Retardierung, Hyperglycinaemie
Hansmann (1975)	Neumutation	p24 q12	46, XY, inv 9; dysplastische Merkmale, leichte diffuse Enzephalopathie, Dissoziation der psychischen Entwicklung
Howard-Peebles (1976) Familie 3	Mutter	p12 q21	46, XX, inv 9; multiple Mißbildungen

genese aus (Boue et al. 1975). Ein dazu passendes Ergebnis wird von de la Chapelle et al. (1974) berichtet: 10 männliche Carrier hatten 25 Kinder, während von 12 weiblichen Carriern 72 Kinder geboren wurden. Es ist hier allerdings offen, ob es sich nicht um einen Zufallsbefund handelt. Außerdem kann auch nicht ohne weiteres entschieden werden, ob eine reduzierte Fertilität der Männer oder erhöhte der Frauen vorliegt (De la Chapelle et al. 1974). Insgesamt erscheint es sehr fraglich, ob die perizentrische Inversion 9 einen schädigenden Einfluß auf die Spermiogenese haben könnte.

In der Gesamtübersicht zeigt sich, daß nur wenige Inversion 9 Heterozygote eine klinische Symptomatik aufweisen. Die meisten waren phänotypisch normal. Die perizentrische Inversion 9 hängt daher wahrscheinlich nicht direkt mit den klinischen Befunden zusammen (De la Chapelle et al. 1974; Wahrmann et al. 1972). Außerdem fand sich eine unterschiedliche Symptomatik bei Patienten mit den gleichen Bruchpunkten. Die perizentrische Inversion 9 scheint also in der Regel keinen Einfluß auf die Carrier auszuüben (De la Chapelle et al. 1974). Die klinische Symptomatik muß also wahrscheinlich auf andere Ursachen zurückgeführt werden.

4.4. Verhalten in der Meiose

4.4.1. Segregation

Um die Bedeutung der perizentrischen Inversion des Chromosoms 9 für das Verhalten während der Meiose abschätzen zu können, sollte man einige Angaben zur Segregation machen. Leider sind die Familien aus der Literatur in den meisten Fällen nur unvollständig zytogenetisch untersucht worden, so daß man keine genauen

Zahlen anführen kann. Es ist aus diesem Grunde unmöglich, alle Familien aus der Literatur zusammenzufassen. Die einzigen konkreten Angaben werden von De la Chapelle et al. (1974) gemacht. Hier ist allerdings insofern einzuschränken, daß die Carrier in manchen Fällen nur gefolgert wurden. In der Nachkommenschaft von 12 Überträgern fanden De la Chapelle et al. (1974) 25 normale Individuen und 23 Träger einer perizentrischen Inversion 9. Dieses Ergebnis weicht nur unwesentlich von einer Segregationsrate von 50 : 50 ab. Die perizentrische Inversion 9 wird hier wie ein dominantes Merkmal ohne offensichtliche Nachteile vererbt.

4.4.2 Crossing-Over

Theoretisch können bei Trägern einer perizentrischen Inversion 9 Komplikationen während der Meiose auftreten. Kommt es zu einem ungeradzahligen Crossing-Over innerhalb der Inversionsschleife, sind Fehlverteilungen unweigerlich die Folge. Werden diese veränderten Chromatiden vererbt, kommt es zu Duplikationen und Deletionen bei den Nachkommen. Solche Duplikations-Defizienzen als Folge einer "aneusomie de recombinaison" sind bei der perizentrischen Inversion des Chromosoms 9 allerdings noch nicht beschrieben worden.

Falls es aber dennoch Duplikations-Defizienzen bei perizentrischer Inversion 9 geben sollte, so bieten sich mehrere Erklärungen dafür an, daß sie noch nicht entdeckt worden sind: Das Auftreten von Duplikations-Defizienzen bei perizentrischer Inversion 9 während der Meiose würde sich als Letalfaktor auswirken.

Möglicherweise würden die Zygoten mit einer Duplikations-Defizienz in einem frühen Stadium ihrer Entwicklung gestoppt. Die Befruchtung würde dadurch unentdeckt bleiben. Bei mehrfacher Wiederholung dieses Vorgangs würde auf diese Weise eine Sterilität simuliert. Die 4 Familien von Boué et al. (1975) mit langjähriger Sterilität könnten ein Hinweis in dieser Richtung sein.

Oder das Auftreten von Duplikations-Defizienzen würde zu frühen Spontanaborten führen, die nicht zytogenetisch untersucht werden. Bisher liegen allerdings keine systematischen zytogenetischen Abortuntersuchungen vor. Einen Überblick über die Fertilität bei Trägern einer perizentrischen Inversion 9 gibt Tabelle 11. Dabei fällt die relativ hohe Abortrate von 18 % bei Trägern einer perizentrischen Inversion 9 auf. Klammert man jedoch diejenigen Familien aus, bei denen Aborte oder perinatal gestorbene Kinder der Anlaß für die zytogenetische Untersuchung waren, läßt sich keine erhöhte Abortrate mehr feststellen (Tabelle 12).

Hinsichtlich der Fertilität bleibt außerdem ein Geschlechtsunterschied festzuhalten. Dieses Ergebnis wird allerdings durch die Untersuchung von De la Chapelle et al. (1974) besonders stark beeinflußt. Hier sind weitere Untersuchungen abzuwarten, bevor man zu diesem Punkt genauer Stellung nehmen kann.

Tabelle 11: Fertilität der Inversion 9- Carrier aus der Literatur (*)

Carrier	n	Gesamtschwanger-schaften	Kinder gesund	krank	Aborte	perinatal Gestorbene
Vater	18	47 (2,61)	22 (1,22)	8 (0,44)	11 (0,61)	6 (0,33)
Mutter	17	80 (4,71)	61 (3,59)	5 (0,29)	12 (0,71)	2 (0,12)
Gesamtkollektiv	35	127 (3,63)	83 (2,37)	13 (0,37)	23 (0,66)	8 (0,23)

Die in Klammern gesetzten Zahlen entsprechen der Häufigkeit pro Einzelcarrier.

* (Boue et al. 1975; Wahrmann et al. 1972; De la Chapelle et al. 1974; Schinzel et al. 1974; De Grouchy et al. 1972; Hongell 1976; Haas et al. 1976; Bowen et al. 1974)

Tabelle 12: Aborte Anlaß der zytogenetischen Untersuchung

Familie	Gesamtschwanger-schaften	Aborte	perinatal Gestorbene
Boue (1975), Fam. 1	7	4	-
Boue (1975), Fam. 8	3	1	1
Boue (1975), Fam. 9	7	4	1
De la Chapelle (1974), Fam. Ma	4	4	-
De la Chapelle (1974), Fam. P	3	-	1
Haas (1976)	9	7	-
Summe: 6	33	20	3

4.4.3. Interchromosomaler Effekt

Auffällig ist, daß sich bei einigen Befunden mit perizentrischer Inversion 9 noch weitere Chromosomenanomalien finden (Tabelle 13). Zusätzliche Chromosomenaberrationen finden sich jedoch nur beim Probanden, nicht bei anderen Familienmitgliedern. Diese Anomalien könnten durch einen interchromosomalen Effekt erklärt werden. Die perizentrische Inversion des Chromosoms 9 könnte möglicherweise das Risiko für Nondisjunction bei anderen Chromosomenpaaren erhöhen (Boue et al. 1975). Ein ähnlicher Effekt, der zu einer letalen Chromosomenanomalie geführt hat, könnte auch die Spontanaborte in diesen Familien erklären. In diesem Zusammenhang ist interessant, daß sich bei Befunden von 9qh+ gehäuft Fälle mit anderen Chromosomenanomalien (Nielsen et al. 1974) und chromosomal abnorme Spontanaborte (Holbeck et al. 1974) fanden.

Aus den vorliegenden Zahlen läßt sich ein interchromosomaler Effekt bei perizentrischer Inversion 9 weder beweisen noch entkräften. Wichtig ist allerdings folgende Beobachtung: Unter den 10 Fällen von Trisomie 9 bzw. Trisomie 9 Mosaik finden sich 3 Befunde mit zusätzlicher perizentrischer Inversion 9 (Schinzel et al. 1974; Bowen et al. 1974; Martin et al. 1974) und 1 Befund mit einer verlängerten sekundären Konstriktion (Seabright et al. 1976). Keins der Individuen mit ausschließlicher perizentrischer Inversion 9 und klinischer Symptomatik ist so genau untersucht worden, als daß ein Trisomie 9 Mosaik ausgeschlossen werden könnte. Carrier einer perizentrischen Inversion 9 zeigen möglicherweise eine Prädisposition zu Nondisjunction (Martin et al. 1974).

Tabelle 13: Andere chromosomale Aberrationen bei perizentrischer Inversion 9

- Familien aus der Literatur -

Untersucher	Carrier der per. Inv. 9	Bruchstellen	zytogenetischer Befund
Boue (1975) Familie 7	Vater (homozygot)	p11q13 oder p13q21	Abort: 47,+8,inv 9
Boue (1975) Familie 10	Mutter	p11q13 oder p13q21	Tochter: 46,XX,t (1;7),inv 9
De la Chapelle (1974),Fam. T	Mutter	p1q13	Tochter: 45,X0,inv 9
Schinzel (1974)	Mutter	p12q13	Sohn: 46,XY,inv 9 / 47,XY,inv 9,+ inv 9
Hongell (1976)	Vater	p11q13	Tochter: 47,XX,+ der 9(q ter q13::p11 q13
Bowen (1974)	Mutter	nicht festgelegt	Sohn: 46,XY,inv 9 / 47,XY,inv 9,+ inv 9
Martin (1974)	?	nicht festgelegt	Tochter: 46,XX,inv 9 / 47,XX,inv 9,+ inv 9
Mutton (1973) PRU 6691	?	nicht festgelegt	Sohn: 47,XY,+ 21,inv 9
Howard-Peebles (1976),Familie 1	?	p13q21	Sohn: 47,XYqs,+ 21,inv 9

Fortsetzung Tabelle 13: Andere chromosomale Aberrationen bei perizentrischer Inversion 9

- Familien aus der Literatur -

Untersucher	Carrier der per. Inv. 9	Bruchstellen	zytogenetischer Befund
Howard-Peebles (1976), Familie 2	?	p13q13	Sohn: 47,XY,+ 21,inv 9
Boue (1975) Familie 5	Vater	p11q13 oder p13q21	Sohn: 47,XY,+ 21
Boue (1975) Familie 6	Vater	p11q13 oder p13q21	Sohn: 47,XY,+ 21
De Grouchy (1972)	Vater	nicht festgelegt	Sohn: 46,XY,Fr

Ein weiterer Fall ist ebenfalls von Interesse, da die Chromosomenfehlverteilung möglicherweise durch die perizentrische Inversion 9 begünstigt wurde. Hongell (1976) beschreibt einen Fall mit einer Partialtrisomie 9 [47,XX + der 9 (qter→q13::p11→q13)]. Das Bruchereignis, das die Deletion hervorgerufen hat, scheint an der Verbindungsstelle zwischen invertiertem Segment und kurzem Arm aufgetreten zu sein. Der Überträger der perizentrischen Inversion 9 war der Vater.

Für die Zukunft ist zu empfehlen, daß in Fällen von perizentrischer Inversion 9 mit klinischer Symptomatik möglichst gründlich nach einem Trisomie 9 Mosaik gesucht wird.

5. MARBURGER FAMILIENUNTERSUCHUNGEN BEI PERIZENTRISCHER INVERSION 9

5.1. Material und Methoden

Am Marburger Institut für Humangenetik werden seit 1974 routinemäßig Banding-Färbemethoden benutzt, um chromosomale Untersuchungen durchzuführen. Dabei wurde zunächst die Trypsin-Giemsa-Färbung, kurze Zeit später auch die Zentromerfärbung eingeführt.

Zwischen Oktober 1974 und Januar 1977 wurde bei 1402 Patienten eine Chromosomenanalyse angefertigt. Als Zufallsbefund fand sich bei 16 nicht verwandten, von einander unabhängigen Probanden, eine perizentrische Inversion des Chromosoms 9. Von diesen Probanden ausgehend wurden dann Familienuntersuchungen durchgeführt.

Mittels eines Fragebogens wurde ein Stammbaum der einzelnen Familien erstellt. Dabei interessierte uns vor allem das Vorkommen von Fehl- und Totgeburten in den Familien. Außerdem versuchten wir, eine Chromosomenanalyse bei den Geschwistern, den Eltern und den Großeltern der Probanden, sowie bei den Geschwistern der Eltern durchzuführen. Es war jedoch meist nicht möglich, von allen in Frage kommenden Personen eine Blutprobe zu erhalten.

Die Kultivierung der einzelnen Blutproben, die durch 1500 USP-Einheiten Heparin ungerinnbar gemacht wurden, verlief folgendermaßen: Zu ca. 5 ml Chromosomennährmedium wurden 8-10 Tropfen Vollblut gegeben. Dieser Ansatz wurde unter Zugabe von Phytohämagglutinin 3-4 Tage im Brutschrank bei 37° C inkubiert. Die Aufarbeitung begann mit der Zugabe von 4 Tropfen Colchizin 2 1/2 - 3 Stunden vor Abbruch der Kultur. Diese Cholchizinmenge entspricht einer Konzentration von 0,2 µg/ml Zellsuspension. Dadurch wurden die Zellen gestoppt, die sich in Teilung befanden, bzw. die Kultur mit Zellen angereichert, die die Mitose durchliefen. Anschließend wurde die Zellsuspension zentrifugiert, mit hypotoner Lösung aufgeschwemmt, wieder zentrifugiert und dann mehrmals mit einem Eisessig/Methanolgemisch in einem Konzentrationsverhältnis von 1:4 fixiert. Anschließend wurde die Suspension auf die Objektträger aufgetropft. Bis zur Färbung blieben die Präparate dann 7-10 Tage liegen.

Bei den Präparaten jedes einzelnen Patienten wurden die Trypsin-Giemsa-Färbung (GTG-Banden) und die Zentromerfärbung (C-Banden) angewandt.

Die im Marburger Institut benutzte Trypsin-Giemsa-Färbetechnik entspricht in den Grundzügen der von Seabright (1971) eingeführten Methode. Wir brauchten dabei Sörensen-Phosphatpuffer mit einem ph von 6,8, frisch hergestellte Trypsin-Giemsa-Lösung (7 ml frisch filtrierte Giemsa-Stammlösung und 93 ml Sörensen-Phosphatpuffer, ph 6,8).

Die Technik der Zentromerfärbung ging ursprünglich auf die Methode von Pardue und Gall (1970) und deren Modifikationen (Arrighi und Hsu 1971; Yunis et al. 1971) zurück. Diese Färbungen ermöglichten es, in Säugetierchromosomen konstitutives Heterochromatin von Euchromatin zu unterscheiden. In den letzten Jahren wurden mehrere Varianten der ersten Methode entwickelt. Dabei erwies sich das Verfahren von Sumner (1972) als besonders vorteilhaft, das deswegen auch im Marburger Institut angewandt wird. Sumner (1972) benutzte bei seiner Technik gesättigte Ba $(OH)_2$ - Lösung anstelle der sonst üblichen Na OH - Lösung.

Nach der Färbung wurden die Präparate jeder Person mikroskopisch analysiert und die Diagnose gestellt. Fand sich dabei eine perizentrische Inversion des Chromosoms 9, so wurden sowohl ein invertiertes wie ein homologes Chromosom 9 derselben Platte photographiert. Die Chromosomen wurden in 1260-facher Vergrößerung aufgenommen. Zeigte sich bei einer Person zusätzlich zur Inversion des Chromosoms 9 eine weitere Chromosomenaberration, wurde eine vollständige Mitose photographiert und ein Karyogramm angefertigt.

Die Photos der 9er Chromosomen wurden danach noch densitometrisch erfaßt. Wir benutzten dazu einen Elektrophorese Scanner der Firma Camag. Von jedem Chromosomen wurden 2 Kurven angefertigt. Um die Kurven der Chromosomen von verschiedenen Patienten vergleichen zu können, wurden jeweils die Ausschläge des Schreibers bei Abfahren der letzten (9q33) oder vorletzten (9q31), stark angefärbten Bande des langen Arms auf das selbe Höhenniveau eingestellt. Die Regionen 9q31 und 9q33 waren nicht immer klar zu differenzieren. Im Detail verliefen die Messungen nach folgenden Richtlinien:

1. Messung: Abtastgeschwindigkeit 3 cm/min, Papiervortrieb 3 cm/min, Amplitude der vorletzten oder letzten Bande des langen Arms 1,5 cm;

2. Messung: Abtastgeschwindigkeit 3 cm/min, Papiervortrieb 10 cm/min, Amplitude der vorletzten oder letzten Bande des langen Arms 2,5 cm.

Anhand der Chromosomenphotos und der densitometrischen Messungen wurden abschließend die Bruchpunkte der Inversion bestimmt.

Bei der Anfertigung der Karyogramme war mir freundlicherweise Herr Dr. P. Kaiser behilflich.

5.2. Zusammenfassende Darstellung der Marburger Familien

Am Marburger Institut für Humangenetik fand sich bei 1402 chromosomal untersuchten Personen in 16 von einander unabhängigen Fällen eine perizentrische Inversion des Chromosoms 9. Das entspricht einer Häufigkeit von 1,14 %. Unter den 1402 untersuchten Personen befinden sich jedoch nicht nur Probanden, sondern auch ebenfalls untersuchte Familienangehörige. Man kann daher schließen, daß die tatsächliche Häufigkeit der perizentrischen Inversion 9 höher liegt.

Diese 16 Familien wurden dann so genau wie möglich zytogenetisch und gegebenenfalls auch klinisch untersucht.

Aus Gründen der Übersichtlichkeit werden die Beschreibungen der Familien, die Abbildungen der Chromosomen und der densitometrischen Messungen sowie die Verstorbenenregister im Anhang (S.110ff) dargestellt.
In Tabelle 14 wird nur eine zusammenfassende Übersicht unserer Ergebnisse gegeben.

Tabelle 14 : Darstellung der Befunde mit perizentrischer Inversion 9
- Marburger Untersuchung -

Familie	Anlaß	Carrier der periz. Inv. 9	Bruch-stellen	weitere pathologische Befunde in der Familie
EIT 56-75	46,XX,inv 9;geistige und körperliche Retardierung	Vater	p11 q13	Großmütter mütterlicherseits der Eltern der Probandin sind Geschwister
HAU 106-75	2 Aborte; keine Chromosomenanalyse	Mutter	p11 q13	1 Abort; keine Chromosomenanalyse
HEC 300-76	45, XO, inv 9/46, XXr, inv 9; Turner-Syndrom	Vater	p11 q13	1) 1 Abort, keine Chromosomenanalyse 2) 1 perinatal Gestorbener; Frühgeburt bei 43-jähriger Mutter; keine Chromosomenanalyse
HEN 374-75	46,XY, inv 9; multiple Fehlbildungen, geistige und körperliche Retardierung	Vater	p11 q13	1 geistige Retardierung; keine Chromosomenanalyse
HEU 397-76	46, XX, inv 9; multiple Fehlbildungen	Vater	p11 q13	1) 1 Abort; keine Chromosomenanalyse 2) 1 kongenitaler muskulärer Schiefhals; 46, XX

Fortsetzung Tabelle 14: Darstellung der Befunde mit perizentrischer Inversion 9
- Marburger Untersuchung -

Familie	Anlaß	Carrier der periz. Inv. 9	Bruch-stellen	weitere pathologische Befunde in der Familie
KAP 415-75	46,XX,inv 9; multiple Fehlbildungen	Vater	p11 q13	-
MAT 88-75	46,X,i (Xq); Turner-Syndrom	?	p13 q13	1 Kleinwuchs; keine Chromosomenanalyse
MUE 9-75	46, XX, del 11, inv 9; multiple Fehlbildungen	Mutter	p13 q13	-
PFE 336-75	46, XX, inv 9; Verdacht auf Down-Syndrom	Mutter	p11 q13	-
RIN 46-76	46, XY, inv 9; kongenitaler Herzfehler	Mutter (homozygot)	p11 q13	1 Abort; keine Chromosomenanalyse
SAL 167-76	frühkindlicher Hirnschaden; keine Chromosomenanalyse	Mutter	p11 q13	1) 3 Aborte; keine Chromosomenanalyse 2) 1 perinatal Gestorbener; keine Chromosomenanalyse

Fortsetzung Tabelle 14: Darstellung der Befunde mit perizentrischer Inversion 9
- Marburger Untersuchung -

Familie	Anlaß	Carrier der periz. Inv. 9	Bruch-stellen	weitere pathologische Befunde in der Familie
SCH 35-77	46, XY, inv 9; früh-kindlicher Hirnscha-den	Mutter	p13 q13	-
SEH 424-74	1 Abort: 46,XX,inv 9 3 Aborte: Keine Chromosomenanalyse	Mutter	p11 q13	1 Totgeburt; keine Chromoso-menanalyse
SPI 354-75	46, XY, inv 9; Ver-dacht auf Klinefel-ter-Syndrom	Mutter	p11 q13	1 Frühgeburt: kongenitaler Herzfehler, Klumpfuß rechts; nach 2 Monaten gestorben; keine Chromosomenanalyse
STE 196-75	47, XX, +21, inv 9, 9qh+ des selben; Down-Syndrom	Vater	p11 q13	1) 1 Abort; keine Chromoso-menanalyse 2) 1 Totgeburt; keine Chro-mosomenanalyse
STI 206-75	47, XY, +21, inv 9, 9qh+ des homologen	Vater	p11 q13	1 aplastische Anaemie; ge-storben; keine Chromosomen-analyse

5.3. Klinische und zytogenetische Ergebnisse der Marburger Familienuntersuchungen

Insgesamt wurden in den 16 Familien 102 Chromosomenanalysen durchgeführt. Dabei fanden sich 61 Personen mit einer perizentrischen Inversion 9. 31 mal war der Carrier männlich und 29 mal weiblich, davon 1 mal homozygot für die perizentrische Inversion 9. Zusätzlich wurde noch ein Abort mit dem Chromosomenbefund 46, XX, inv 9 festgestellt.

In keiner Familie kam eine Neumutation der perizentrischen Inversion 9 vor. Sie wurde vielmehr in gleicher Weise an männliche und weibliche Kinder weitergegeben. Eine Vererbung der perizentrischen Inversion des Chromosoms 9 konnte über 3 Generationen nachgewiesen werden. Bei den 16 Familien war in 7 Fällen der Überträger männlichen Geschlechts, in 8 Fällen weiblich. Bei einer Familie konnten die Eltern des Probanden nicht zytogenetisch untersucht werden. Eine Übersicht über die Befunde bei perizentrischer Inversion 9 gibt Tabelle 14.

Von besonderem Interesse ist auch der Anlaß der zytogenetischen Untersuchung. Bei 5 Befunden von perizentrischer Inversion 9 konnte die klinische Symptomatik durch eine weitere Chromosomenaberration erklärt werden, bei 2 Familien waren mehrere Aborte der Anlaß für die Chromosomenanalyse. Bei den restlichen 9 Befunden führte die klinische Symptomatik zur zytogenetischen Untersuchung der Familie. Hier fand sich keine weitere Chromosomenaberration. In 1 Fall konnte keine Chromosomenanalyse des Probanden durchgeführt werden, da er in der Zwischenzeit gestorben war. Einen genaueren Überblick verschafft Tabelle 15.

Tabelle 15: Anlaß der zytogenetischen Untersuchung

Familie	Anlaß
EIT 56 - 75	schwere, geistige und körperliche Retardierung
HAU 106 - 75	2 Aborte
HEC 300 - 76	Turner-Syndrom: 45, XO, inv 9/46, XXr, inv 9
HEN 374 - 75	multiple Fehlbildungen, geistige und körperliche Retardierung
HEU 397 - 76	multiple Fehlbildungen
KAP 415 - 75	multiple Fehlbildungen
MAT 88 - 75	Turner-Syndrom: 46, X, i (xq)
MUE 9 - 75	multiple Fehlbildungen: 46, XX, del 11, inv 9
PFE 336 - 75	Verdacht auf Down-Syndrom
RIN 46 - 76	kongenitales Herzvitium
SAL 167 - 76	schwerer, frühkindlicher Hirnschaden
SCH 35 - 77	leichter, frühkindlicher Hirnschaden
SEH 424 - 74	4 Aborte
SPI 354 - 75	Verdacht auf Klinefelter-Syndrom
STE 196 - 75	Down-Syndrom: 47, XX, +21, inv 9, 9qh+ des selben
STI 206 - 75	Down-Syndrom: 47, XY, +21, inv 9, 9qh+ des homologen

Bei der Analyse der Bruchpunkte kamen wir zu folgenden Ergebnissen:

1) p11 q13 bei 13 Familien;
2) p13 q13 bei 3 Familien.

Dabei blieben die Bruchtypen intrafamiliär konstant. Die Begutachtung der Chromosomen fiel in einigen Fällen nicht leicht, sodaß wir sicherheitshalber mehrere Mitoseplatten eines einzelnen Befundes auswerteten und die graphische Darstellung der Chromosomen zu Hilfe nahmen.

5.4. Direkte Auswirkungen der perizentrischen Inversion 9 auf den Träger

Bei der Marburger Untersuchung zeigte sich, daß nur wenige Träger einer perizentrischen Inversion 9 gleichzeitig eine klinische Symptomatik aufweisen. Bei den 16 Familien fanden sich 8 Personen mit perizentrischer Inversion 9 ohne weitere Chromosomenaberrationen oder Hinweis auf andere Syndrome, die eine klinische Symptomatik zeigten (Tabelle 16). Es handelte sich hierbei jedoch ausschließlich um Probanden. 5 mal waren die Kranken männlichen Geschlechts und 3 mal weiblichen. In 7 Fällen lag der Bruchtyp p11 q13 vor, 1 mal waren die Bruchstellen p13 q13 vertreten. Eine streng übereinstimmende klinische Symptomatik konnte bei den 8 Kranken nicht nachgewiesen werden. Auch bei einem Vergleich mit der klinischen Symptomatik bei anderen Chromosomenstörungen des Chromosoms 9 (partielle und komplette Trisomie 9, partielle Monosomie 9) konnte keine Übereinstimmung festgestellt werden.

Tabelle 16: Klinische Symptomatik bei perizentrischer Inversion 9 ohne zusätzliche Chromosomenaberrationen oder Hinweise auf andere Syndrome
- Marburger Untersuchung -

Familie	EIT 56-75	HEN 374-75	HEU 397-76
Stammbaumnummer	V, 6	III, 3	III, 2
Bruchstellen	p11 q13	p11 q13	p11 q13
Geschlecht	w	m	w
Kopf und Hals	lange Nase, Strabismus konvergens, kleine, wenig modellierte Ohren	Hypertelorismus, plumpe Nase, antimongoloide Lidachse, hoher Gaumen, tief sitzende Ohren, tiefer Haaransatz, kurzes Haar, Makrocephalus	Hypertelorismus, mongoloide Lidachsenstellung, breite Nase, Unterkieferhypoplasie, Lippen-Kiefer-Gaumenspalte
Rumpf und Extremitäten; innere Organe	Genu valgum	Kurze Extremitäten, häutige Syndaktylie der 2. und 3. Zehen rechts, Hydrocele testis et funiculi spermatici beidseits, Schildthorax, großer Mamillenabstand, Vierfingerfurche beidseits	Analsphincterstenose, Hüftgelenksdysplasie links
Sonstiges	schwere geistige und körperliche Retardierung, Autoaggressivität	schwere geistige und körperliche Retardierung	retardierte, frühkindliche Entwicklung

m = männlich; w = weiblich

Fortsetzung Tabelle 16: Klinische Symptomatik bei perizentrischer Inversion 9 ohne zusätzliche Chromosomenaberrationen oder Hinweis auf andere Syndrome

- Marburger Untersuchung -

Familie	KAP 415-75	PFE 336-75	RIN 46-76
Stammbaumnummer	III, 11	III, 4	IV, 3
Bruchstellen	p11 q13	p11 q13	p11 q13
Geschlecht	m	w	m
Kopf und Hals	Mikrognathie, antimongoloide Lidachse, tiefsitzende Ohrenmuscheln, hoher Gaumen, auffallende Haargrenzen, kurzer, faltiger Hals		
Rumpf und Extremitäten; innere Organe	Vierfingerfurche links, Maldescensus beidseits, Cystennieren beidseits, Megaureter rechts		Vorhofseptumdefekt; Pulmonalarterienektasie
Sonstiges	im Alter von 1 Monat gestorben	geringe geistige Retardierung, Kuhmilchintoleranz	im Alter von 6 1/2 Monaten gestorben

m = männlich; w = weiblich

Fortsetzung Tabelle 16: Klinische Symptomatik bei perizentrischer Inversion 9 ohne zusätzliche Chromosomenaberrationen oder Hinweis auf andere Syndrome

- Marburger Untersuchung -

Familie	SCH 35-77	SPI 354-75
Stammbaumnummer	III, 3	III, 1
Bruchstellen	p13 q13	p11 q13
Geschlecht	m	m
Kopf und Hals		
Rumpf und Extremitäten; innere Organe		Gynäkomastie, Fehlen der Bart- und Körperbehaarung; Kryptorchismus
Sonstiges	Frühgeburt; neurotische Fehlentwicklung bei leichter frühkindlicher Hirnschädigung	hypergonadotroper Hypogonadismus; Oligoasthenozoospermie

m = männlich; w = weiblich

5.5. Verhalten in der Meiose

5.5.1. Segregation

Um Angaben zur Segregation bei Trägern einer perizentrischen Inversion 9 machen zu können, werteten wir unsere Familienuntersuchungen mit einem an De la Chapelle et al. (1974) angelehnten Verfahren aus. Freundlicherweise war uns dabei Herr Prof. Dr. P. Ihm, Direktor des Instituts für medizinisch-biologische Statistik und Dokumentation, behilflich. Von der Berechnung ausgeschlossen wurden die Probanden sowie deren direkte Vorfahren. Nicht gewertet wurden weiterhin Geschwisterschaften - selbst mit mehreren Heterozygoten - , wenn beide Eltern nicht untersucht wurden, oder wenn ein Elternteil Träger einer perizentrischen Inversion 9 war und der andere nicht untersucht werden konnte. Dagegen wurden alle Geschwisterschaften berücksichtigt, wenn ein Elter einen zytogenetischen Normalbefund aufwies und der Partner nicht untersucht werden konnte. Dabei wurde die geringe Wahrscheinlichkeit der Homozygotie für die perizentrische Inversion 9 bewußt in Kauf genommen. Aufgrund dieser Einschränkungen gingen von 102 zytogenetisch untersuchten Personen nur 35 in die Berechnung der Segregationsrate ein. Dabei fanden sich 20 Personen mit perizentrischer Inversion 9 und 15 mit einem Normalbefund. Das entspricht einer Segregationsrate von 0,57 für die perizentrische Inversion 9. Dieses Ergebnis weicht mit einem χ^2-Wert von 0,7143 und einer Wahrscheinlichkeit von $P > 0,3$ nicht signifikant von der Grundannahme einer freien Mendel'schen Verteilung von 0,5 ab.

Tabelle 17: Fertilität der Inversion 9- Carrier

- Marburger Untersuchung -

Carrier	n	Gesamtschwanger-schaften	Kinder gesund	krank	Aborte	perinatal Gestorbene
Vater	16	52 (3,25)	34 (2,13)	8 (0,5)	7 (0,44)	3 (0,19)
Mutter	17	43 (2,53)	30 (1,76)	3 (0,18)	8 (0,47)	2 (0,12)
Gesamtkollektiv	33	95 (2,89)	64 (0,33)	11 (0,33)	15 (0,45)	5 (0,15)

Die in Klammern gesetzten Zahlen entsprechen der Häufigkeit pro Einzelcarrier.

5.5.2. Crossing-Over

Bei den Marburger Patienten konnten mit den heutigen zytogenetischen Methoden keine Duplikations-Defizienzen nachgewiesen werden.

Um Hinweise auf eventuelle Störungen in der Meiose zu bekommen, haben wir auch das Fertilitätsverhalten der Marburger Träger einer perizentrischen Inversion 9 untersucht (Tabelle 17). Die Abortrate bei 33 Carriern im fertilen Alter betrug 15,8 %. Nach Abzug der Carrier, bei denen Aborte oder Totgeburten der Anlaß zur zytogenetischen Untersuchung waren, reduzierte sie sich auf 9,64 %. Ein Geschlechtsunterschied hinsichtlich der Fertilität fand sich bei den 16 Familien nicht.

5.5.3. Interchromosomaler Effekt

Bei 5 Befunden mit perizentrischer Inversion 9 fanden sich zusätzlich noch andere Chromosomenanomalien (Tabelle 18). Neben einer sehr seltenen Deletion des Chromosoms 11 traten je zweimal ein Turner-Syndrom und ein Morbus Down auf. Zu den beiden Fällen von perizentrischer Inversion 9 und Trisomie 21 muß noch hinzugefügt werden, daß die Mütter bei der Geburt schon 40 bzw. 41 Jahre alt waren. Außerdem ist interessant, daß in beiden Fällen noch eine verlängerte sekundäre Konstriktion des Chromosoms 9 (9qh+) aufgetreten war.

Tabelle 18: Andere chromosomale Aberrationen bei perizentrischer Inversion 9

- Marburger Untersuchung -

Familie	Stammbaum-nummer	Carrier der periz. Inv. 9	Bruchstellen	zytogenetischer Befund
HEC 300 - 76	III, 4	Vater	p11q13	Tochter: 45,XO,inv 9/46,XXr,inv 9
MAT 88 - 75	III, 11	Bruder	p13q13	Schwester: 46, X, i (Xq)
MUE 9 - 75	IV, 2	Mutter	p13q13	Tochter: 46, XX, del 11, inv 9
STE 196 - 75	III, 18	Vater	p11q13	Tochter: 47, XX, +21, inv 9, 9qh+ des selben
STI 206 - 75	III, 5	Vater	p11q13	Sohn: 47, XY, +21, inv 9, 9qh des homologen

6. DISKUSSION

6.1. Klinische und zytogenetische Gesichtspunkte

Seit Einführung der Banding-Techniken fiel die perizentrische Inversion 9 wegen ihrer Häufigkeit besonders auf. Dabei variierten die Ergebnisse bei den einzelnen Untersuchungen in starkem Umfang (zwischen 0,2 % bei Ballesta,1976,und 28,6 % bei Park und Antley, 1974). Nach dem heutigen Erkenntnisstand scheint es wahrscheinlich, daß die perizentrische Inversion 9 ohne Nachteile weitergegeben wird. In diesem Falle wäre keine Häufigkeitsdifferenz der perizentrischen Inversion 9 für gesunde Normalpersonen und im Einsendungsgut zytogenetischer Institute zu erwarten, wie sie uns aber bei einer Literaturübersicht aufgefallen ist (Tabellen 7 und 8). Nach unserer Meinung sind diese Unterschiede auf methodische Ursachen zurückzuführen. Beispielsweise werden verschiedene Untersuchungsmethoden angewandt. Außerdem ist bei Screening-Untersuchungen das Interesse meistens auf gröbere Chromosomenvarianten ausgerichtet, sodaß manche Inversionen möglicherweise übersehen werden können. Aus diesen Gründen sollten die Häufigkeitsangaben für die perizentrische Inversion 9 relativ vorsichtig beurteilt werden. Bei der Marburger Untersuchung fanden wir bei 1402 chromosomal untersuchten Personen in 16 von einander unabhängigen Fällen eine perizentrische Inversion 9 (1,14 %). Als Ergebnis bleibt damit nur festzuhalten, daß Befunde mit perizentrischer Inversion 9 in einer Häufigkeit von über 1 % in der Bevölkerung vorzuliegen scheinen.

Bisher sind nur wenige Familienuntersuchungen bei perizentrischer Inversion 9 durchgeführt worden. Eine Übersicht über 30 Familien (Wahrmann et al. 1972; De la Chapelle et al. 1974; Boue et al. 1975; Howard-Peebles und Stoddard 1976; Hongell 1976; Mutton und Daker 1973; Schinzel et al. 1974; De Grouchy et al. 1972; Haas et al. 1976; Bowen et al. 1974; Martin et al. 1974; Hansmann und Keutel 1975) verschafft Tabelle 9. Interessanterweise kam nur 1 Fall einer Neumutation vor (Hansmann und Keutel, 1975). Hier differierten die Bruchstellen (p24 q12) jedoch sehr von allen übrigen Befunden. Eine Vererbung der perizentrischen Inversion 9 konnte maximal über 4 Generationen nachgewiesen werden (De la Chapelle et al. 1974). Insgesamt wurden in diesen 30 Familien 137 Chromosomenanalysen durchgeführt. Das entspricht einem Durchschnitt von ca. 4,6 Chromosomenuntersuchungen pro Familie.

In Marburg konnten weitere 16 Familienuntersuchungen durchgeführt werden. Es fand sich kein Hinweis für eine Neumutation. Vielmehr konnte die perizentrische Inversion in den meisten Fällen über 3 Generationen nachgewiesen werden. 102 zytogenetische Untersuchungen wurden bei den 16 Familien ausgeführt (ca. 6,4 Chromosomenanalysen pro Familie). Sowohl in der Literatur als auch bei uns wurde die perizentrische Inversion 9 in gleicher Weise an männliche und weibliche Nachkommen weitervererbt. Boue et al. (1975) stellten bei ihrer Untersuchung einen interessanten Geschlechtsunterschied bei den Carriern fest: Bei 10 Familien war in 7 Fällen der Carrier männlichen Geschlechts gewesen. Dieses Ergebnis fand keine Bestätigung in der übrigen Literatur und bei unserer Untersuchung.

Von besonderem Interesse ist auch der Anlaß der jeweiligen zytogenetischen Untersuchung (Tabellen 9 und 15). Bei den 46 Familien konnte in 18 Fällen von perizentrischer Inversion 9 (dabei 1 Abort) eine zusätzliche Chromosomenaberration festgestellt werden. Bei 11 Familien waren habituelle Aborte oder langjährige Sterilität der Anlaß für die Chromosomenanalyse. Bei den restlichen 17 Probanden führte die klinische Symptomatik zu zytogenetischen Untersuchungen. In diesen Fällen fand sich zusätzlich zur perizentrischen Inversion 9 keine weitere Chromosomenaberration.

Die Analyse der Bruchpunkte führte bei der Marburger Untersuchung zu ähnlichen Ergebnissen wie bei den Literaturbeobachtungen (Tabelle 19). Am häufigsten waren die Bruchstellen p11 q13 vertreten (31 mal). Interessanterweise tritt ein Bruchereignis am Übergangspunkt vom Heterochromatin zum Euchromatin auf. Dieser Bereich zeichnet sich möglicherweise durch eine erhöhte Bruchempfindlichkeit aus (Schmid und Vischer 1969; Schwanitz et al. 1971; Morad et al. 1973). Dieses Phänomen könnte unter anderem ein Grund dafür sein, daß die perizentrische Inversion 9 so häufig auftritt.

Die Bruchtypen blieben in allen Fällen intrafamiliär konstant.

Tabelle 19: Bruchpunkte bei perizentrischer Inversion 9

	Literatur	Marburg	Summe
p11 q13	18 (11x evtl. p13 q21)	13	31
p13 q13	1	3	4
p12 q13	2	-	2
p24 q12	1	-	1
p13 q21	1	-	1
p12 q21	1	-	1

6.2. Direkte Auswirkungen der perizentrischen Inversion 9 auf den Träger

Insgesamt wurden bei den Literaturbeobachtungen und der Marburger Untersuchung 140 Personen mit einer perizentrischen Inversion des Chromosoms 9 festgestellt. Bei den 46 Familien fanden sich 17 Kranke mit perizentrischer Inversion 9 ohne weitere Chromosomenaberration oder Hinweis auf andere Syndrome (Tabellen 10 und 16). Es zeigt sich bei diesen Fällen jedoch keine streng übereinstimmende Symptomatik, sodaß ein direkter Zusammenhang zwischen der perizentrischen Inversion 9 und den klinischen Befunden als fraglich anzusehen ist. Auch Patienten mit den gleichen Bruchpunkten bei perizentrischer Inversion 9 weisen keine einheitliche Symptomatik auf.

In der Gesamtübersicht fallen 4 Familien der Untersuchung von Boue et al. (1975) auf, in denen von langjähriger Sterilität berichtet wird. Bei diesen Familien war immer der männliche Ehepartner der Träger der perizentrischen Inversion 9 gewesen. Nur bei einem Carrier wurde ein Spermiogramm durchgeführt. Dabei wurde eine Oligoasthenospermie festgestellt. Ein dazu passendes Ergebnis wird von De la Chapelle et al. (1974) berichtet, die bei ihrer Untersuchung eine geringere Fertilität für die männlichen Carrier nachweisen konnten. Die bei zwei Personen durchgeführte Hodenbiopsie zeigte allerdings einen normalen Befund. Hinweise in dieser Richtung fanden sich bei der Marburger Untersuchung nicht.

Vielmehr bleibt festzuhalten, daß die überwiegende Anzahl von Trägern einer perizentrischen Inversion 9 keine phänotypischen Besonderheiten aufweist. Bei den Kranken mit perizentrischer Inversion 9 handelt es sich fast ausschließlich um die Probanden. Gemeinsam mit anderen Untersuchern (De la Chapelle et al. 1974; Wahrmann et al. 1972) vermuten wir daher, daß die perizentrische Inversion 9 in der Regel keine direkten Auswirkungen auf die Träger hat.

Das klinische Untersuchungsergebnis entspricht auf den ersten Blick nicht den theoretischen Überlegungen: Bei mikroskopischer Chromosomenuntersuchung hat es den Anschein, als würden die Inversionsbruchpunkte genau am Übergang von Hetero- auf Euchromatin liegen. Wird bei der Inversion ein Genort mit einem Informationsgen in die Nähe eines heterochromatischen Bereiches verlagert, so könnte er durch die Spiralisierung des heterochromatischen Abschnittes zeitweise inaktiviert werden. Veränderungen des Phänotyps durch solch einen Positionseffekt konnten bei der perizentrischen Inversion 9 nicht nachgewiesen werden. Es ist aber auch möglich, daß die heutigen Untersuchungsmethoden für Chromosomen ungenaue Ergebnisse liefern und die Bruchpunkte der Inversion gar nicht an der Hetero-Euchromatingrenze liegen, sondern daß sich die Brüche noch innerhalb des Heterochromatinblocks ereignet haben. Dann könnte man nicht erwarten, daß die perizentrische Inversion 9 phänotypische Veränderungen des Carriers hervorrufen könnte, da der invertierte Bereich in der Regel hauptsächlich aus konstitutivem Heterochromatin bestehen würde. Dieser Heterochromatinbereich enthält Satelliten-DNA, die genetisch inert ist und wahrscheinlich nicht für Proteine kodiert (Comings 1972).

Die klinische Symptomatik der 17 Patienten mit perizentrischer Inversion 9 muß also wahrscheinlich auf andere Ursachen zurückgeführt werden. Als Erklärungen kommen in Frage:

1) Perizentrische Inversion des Chromosoms 9 und klinische Symptomatik treten als Zufallsbefunde nebeneinander auf.
2) Carrier einer perizentrischen Inversion 9 zeigen eventuell eine Prädisposition zu mitotischem Nondisjunction. Unentdeckte Chromosomenmosaike könnten daher eine Erklärung für Inversionsträger mit klinischer Symptomatik sein.
3) Bei den Kranken handelt es sich möglicherweise um Fälle, bei denen zusätzlich zur Inversion 9 noch so kleine Duplikationen oder Deletionen vorliegen, daß sie mit den heutigen Untersuchungsmethoden nicht nachgewiesen werden können. Diese kleinen Duplikationen bzw. Deletionen hätten allerdings entscheidende Bedeudung für die Gesundheit der Patienten und würden für die klinische Symptomatik verantwortlich sein.

6.3. Verhalten in der Meiose

6.3.1. Segregation

Durch die Analyse des Segregationsverhaltens der perizentrischen Inversion 9 lassen sich möglicherweise einige Rückschlüsse auf ihre Bedeutung für das Verhalten während der Meiose ziehen. In der Literatur wurden nur von De la Chapelle et al. (1974) Angaben zu diesem Thema gemacht. Sie fanden bei 5 Familien 23

Personen mit einer perizentrischen Inversion 9 und 25 mit einem Normalbefund. Das entspricht einer Segregationsrate von 0,48. Bei der Untersuchung der Marburger Familien berechneten wir eine Segregationsrate von 0,57 für die perizentrische Inversion 9. Dieses Ergebnis weicht nicht signifikant von dem zugrunde gelegten Wert von 0,5 einer freien Mendel'schen Verteilung ab. Damit wird sowohl bei der Untersuchung von De la Chapelle et al. (1974) wie bei der Marburger Studie die perizentrische Inversion 9 wie ein dominantes Merkmal weitervererbt. Dieses Segregationsverhalten spricht zwar dafür, daß die perizentrische Inversion des Chromosoms 9 ohne Nachteile weitergegeben wird, ist aber auf der anderen Seite kein Beweis dafür, daß das Crossing-Over regelrecht abgelaufen ist. Unsere Ergebnisse unterstützen allerdings auch nicht die Vermutung einiger Untersucher (Ferguson-Smith 1974; Martin et al. 1974; Mc Kenzie und Lubs 1975), die aufgrund der Häufigkeit der perizentrischen Inversion 9 annahmen, daß die Träger einen Selektionsvorteil genießen.

6.3.2. Crossing-Over

Im einführenden Kapitel (S.11) wurde schon auf theoretischer Basis dargelegt, auf welche Weise bei Trägern einer perizentrischen Inversion 9 Störungen in der Meiose auftreten könnten. Bei einem ungeradzahligen Crossing-Over innerhalb der Inversionsschleife wären Fehlverteilungen automatisch die Folge. Bei Vererbung dieser veränderten Chromosomen käme es zu Duplikationen und Deletionen bei den Nachkommen.

Solche Duplikations-Defizienzen konnten mit den heutigen zytogenetischen Methoden weder bei den Patienten aus der Literatur noch bei der Marburger Studie nachgewiesen werden. Das Fehlen von Duplikations-Defizienzen bei perizentrischer Inversion 9 könnte eventuell darin begründet sein, daß ihr Auftreten einen Letalfaktor darstellen würde (Boue et al. 1975).

Auf der einen Seite könnten die entsprechenden Zygoten in einem so frühen Stadium ihrer Entwicklung gestoppt werden, daß die Befruchtung unentdeckt bleiben würde. Auf diese Weise könnte eine Sterilität vorgetäuscht werden. Die 4 Familien von Boue et al. (1975) mit langjähriger Sterilität könnten ein Hinweis in dieser Richtung sein. Dazu passende Ergebnisse finden sich aber weder in der übrigen Literatur noch bei der Marburger Untersuchung.

Auf der anderen Seite könnte das Auftreten von Duplikations-Defizienzen zu einer erhöhten Abortrate bei Trägern einer perizentrischen Inversion 9 führen. Systematische zytogenetische Abortenuntersuchungen liegen bisher allerdings nicht vor. Auch bei den Marburger Familien konnten die meisten Aborte nicht zytogenetisch untersucht werden. Wir können daher nur Angaben zur Häufigkeit der Aborte machen. Nach Abzug der Familien, bei denen Aborte oder perinatal gestorbene Kinder der Anlaß für die zytogenetische Untersuchung waren, läßt sich weder in der Literatur (3,19 %) noch bei der Marburger Untersuchung (9,64 %) eine erhöhte Abortrate für Träger einer perizentrischen Inversion 9 feststellen (Tabelle 20), wenn man eine allgemeine Aborthäufigkeit von 9-10 % zu Grunde legt (Vara). In einer weiteren Untersuchung wird eine

Tabelle 20: Fertilität bei perizentrischer Inversion 9

		Carrier	Gesamtschwanger-schaften	Aborte	perinatal Gestorbene
Literatur *	Gesamtkollektiv	35	127 (100 %)	23 (18 %)	8 (6,3 %)
	Aborte oder perinatal Gestorbene waren nicht Anlaß der zytogenetischen Untersuchung	29	94 (100 %)	3 (3,19 %)	5 (5,32 %)
Marburger Studie	Gesamtkollektiv	33	95 (100 %)	15 (15,8 %)	5 (5,3 %)
	Aborte oder perinatal Gestorbene waren nicht Anlaß der zytogenetischen Untersuchung	29	83 (100 %)	8 (9,64 %)	5 (6,02 %)

* Boue et al. (1975), Wahrmann et al. (1972), De la Chapelle et al. (1974), Schinzel et al. (1974), De Grouchy et al. (1972), Hongell (1976), Haas et al. (1976), Bowen et al. (1974)

Aborthäufigkeit von 10-25 % aller Schwangerschaften angegeben (Helbing).

Ein Geschlechtsunterschied hinsichtlich der Fertilität, wie ihn De la Chapelle et al. (1974) vermuteten, läßt sich bei den Marburger Familien nicht nachweisen.

Als Ergebnis der Literaturuntersuchungen und der Marburger Studie bleibt festzuhalten, daß kein Hinweis für das Vorhandensein von Duplikations-Defizienzen bei perizentrischer Inversion 9 erbracht werden konnte.

Möglicherweise spielen die strukturellen Besonderheiten der perizentrischen Inversion 9 für die Erklräung dieses Befundes eine wichtige Rolle. Zum einen nimmt der invertierte Bereich meist weniger als die Hälfte des Gesamtchromosoms in Anspruch. Zum anderen besteht der invertierte Abschnitt des Chromosoms 9 in der Regel hauptsächlich aus konstitutivem Heterochromatin. Aufgrund dieses Aufbaus gibt es einige Untersucher, die ein Auftreten von Crossing-Over im invertierten Bereich für unwahrscheinlich halten (Vianna-Morgante et al. 1976; Sjödin 1971; Roberts 1965; Wahrmann et al. 1972).

6.3.3. Interchromosomaler Effekt

Faßt man die Literaturuntersuchungen und die Ergebnisse der Marburger Studie zusammen, so traten in 18 Fällen außer der perizentrischen Inversion 9 noch zusätzliche Chromosomenaberrationen auf (Tabelle 21). Weitere Chromosomenanomalien finden sich jedoch nur

Tabelle 21: Zusätzliche Chromosomenaberrationen bei perizentrischer Inversion 9

	Literatur *	Marburger Studie
Trisomie 21	5	2
Mosaiktrisomie 9	3	
Partialtrisomie 9	1	
Trisomie 8	1	
Translokation (1; 7)	1	
Ringchromosom F	1	
45, XO	1	
45, XO/46, XX r		1
46, X, i (Xq)		1
Deletion 11		1

* Boue et al. (1975), De la Chapelle et al. (1974), Schinzel et al. (1974), Hongell (1976), Bowen et al. (1974), Martin et al. (1974), Mutton und Daker (1973), Howard-Peebles und Stoddard (1976), De Grouchy et al. (1972)

beim Probanden, nicht bei anderen Familienmitgliedern. Diese Anomalien könnten auf einen interchromosomalen Effekt zurückgeführt werden. Möglicherweise erhöht die perizentrische Inversion 9 das Risiko für Nondisjunction bei anderen Chromosomenpaaren (Boue et al. 1975; Martin et al. 1974). Die Spontanaborte könnten auf die gleiche Weise erklärt werden.

Bei den 18 Befunden waren einige Chromosomenanomalien besonders häufig vertreten. 3 Frauen zeigten die klinische Symptomatik eines Turner-Syndroms. Allerdings differierten die Genotypen in allen 3 Fällen von einander: 45, X0; 45 X0/46, XXr; 46, Xi(Xq) .

Bei 7 Patienten konnte außer der perizentrischen Inversion 9 noch eine Trisomie 21 nachgewiesen werden. Da es sich insbesondere bei der Trisomie 21 um eine relativ häufige numerische Chromosomenanomalie handelt, bleibt die Frage offen, ob diese Chromosomenstörungen nicht zufällig mit der perizentrischen Inversion 9 zusammengetroffen sind. Im Hinblick darauf muß auch erwähnt werden, daß bei den beiden Marburger Patienten mit perizentrischer Inversion 9 und Trisomie 21 die Mütter schon 40 bzw. 41 Jahre alt waren. Außerdem ist interessant, daß bei diesen beiden Fällen noch eine verlängerte sekundäre Konstriktion des Chromosoms 9 (9qh+) nachgewiesen werden konnte. In der Literatur fanden sich bei Befunden von 9qh+ gehäuft Fälle mit zusätzlichen Chromosomenanomalien (Nielsen et al. 1974) und chromosomal abnorme Spontanaborte (Holbeck et al. 1974). Welcher Mechanismus letzten Endes für die Chromosomenstörungen verantwortlich ist, kann anhand der wenigen Fälle nicht entschieden werden.

Von besonderer Bedeutung sind die Fälle, die zusätzliche Chromosomenstörungen des Chromosoms 9 betreffen. Hongell (1976) beschreibt einen Fall mit einer Partialtrisomie 9 [47, XX,+ der 9 (qter→q13::p11→q13:)].

Unter 10 beschriebenen Fällen von Trisomie 9 bzw. Mosaiktrisomie 9 Lebendgeborenen fanden sich 3 Befunde mit perizentrischer Inversion 9 (Schinzel et al. 1974; Bowen et al. 1974; Martin et al. 1974) und 1 Befund mit einer verlängerten sekundären Konstriktion (Seabright et al. 1976). Es stellt sich daher die Frage, ob bei Patienten mit perizentrischer Inversion 9 ohne weitere Chromosomenaberrationen nicht unentdeckte Chromosomenmosaike vorliegen könnten. Ein Vergleich der Marburger Personen mit ausschließlicher perizentrischer Inversion 9 und klinischer Symptomatik mit den Literaturfällen von Trisomie 9 ergab jedoch keine streng korrelierende Symptomatik. Allerdings ist keiner der Patienten, auch nicht in der Literatur, so gründlich klinisch und vor allem zytogenetisch untersucht worden, als daß eine Mosaiktrisomie 9 ausgeschlossen werden könnte. Für die Zukunft ist zu empfehlen, daß in Fällen von perizentrischer Inversion 9 mit klinischer Symptomatik eine möglichst gründliche zytogenetische Untersuchung durchgeführt werden sollte, um kein Trisomie 9 Mosaik zu übersehen.

Man muß davon ausgehen, daß nur ein verschwindend kleiner Bruchteil der Fälle von perizentrischer Inversion 9 und anderen Chromosomenaberrationen zur Publikation kommt. Daher läßt sich ein interchromosomaler Effekt aus den vorliegenden Zahlen weder beweisen noch entkräften.

6.4. Fazit

46 Familienuntersuchungen bei perizentrischer Inversion 9 haben gezeigt, daß die überwiegende Anzahl der Carrier phänotypisch unauffällig ist. Ein Beweis für direkte Auswirkungen der perizentrischen Inversion 9 auf den Träger konnte nicht erbracht werden. Störungen des Meioseverhaltens bei Trägern einer perizentrischen Inversion 9 konnten ebenfalls nicht eindeutig nachgewiesen werden.

Bei den Screening-Untersuchungen fanden sich vor allem Inversionen des Chromosoms 9, die ausschließlich einen Teil oder den gesamten Heterochromatinblock einbezogen (Müller et al. 1975). Falls sich bei solchen Familien keine lebenden oder verstorbenen Personen mit unklarer klinischer Symptomatik oder gehäuft Aborte finden, kann auf eine gründlichere Familienuntersuchung bzw. eine Amniozentese verzichtet werden. Bedeutend seltener finden sich Inversionen des Chromosoms 9, die über den Bereich des konstitutiven Heterochromatins hinausgehen, beispielsweise mit den Bruchstellen p13 q13 oder p24 q12. In diesen Fällen sollte von vornherein eine gründlichere Diagnostik durchgeführt werden.

Für die Zukunft ist außerdem zu empfehlen, daß bei Kranken mit perizentrischer Inversion 9 ohne zusätzliche Chromosomenstörungen oder Hinweis auf andere Syndrome eine sehr gründliche zytogenetische Untersuchung durchgeführt werden sollte, um keine Mosaiktrisomie 9 zu übersehen.

Endgültig wird die Bedeutung der perizentrischen Inversion des Chromosoms 9 nur durch eine prospektive Studie geklärt werden können.

Als Ergebnis bleibt außerdem noch festzuhalten, daß die densitometrischen Darstellungen der Chromosomen nur von geringem Wert bei der Bestimmung der Inversionsbruchpunkte waren.

7. ZUSAMMENFASSUNG

Seit Einführung der Banding-Methoden zur Anfärbung von menschlichen Chromosomen fiel die perizentrische Inversion des Chromosoms 9 wegen ihrer Häufigkeit besonders auf, sodaß die Frage ihrer Bedeutung für die genetische Beratung wichtig wurde. Bei einer Literaturübersicht zeigte sich eine Häufigkeit von über 1 %, sowohl im unausgewählten gesunden Kollektiv, als auch im Einsendungsgut zytogenetischer Institute.

Am Marburger Institut für Humangenetik fanden sich zwischen Oktober 1974 und Januar 1977 unter 1402 zytogenetisch untersuchten Personen 16 aufeinanderfolgende, aber von einander unabhängige Befunde mit perizentrischer Inversion 9 (1,14 %). Von diesen Probanden ausgehend versuchten wir, möglichst viele Familienangehörige zu erfassen. Dies geschah durch Befragung der Probanden und deren Eltern, durch klinische Untersuchungen, durch Befundanforderung von anderen Ärzten oder Kliniken, durch Verschickung von

Fragebögen, mit Hausbesuchen und - soweit möglich - durch zytogenetische Untersuchungen. Auf diese Weise konnten wir bei den insgesamt 790 Familienmitgliedern personelle und klinische Daten erheben. 102 Chromosomenanalysen wurden angefertigt, wobei 61 Personen mit einer perizentrischen Inversion 9 festgestellt werden konnten. Eine Neumutation einer perizentrischen Inversion 9 kam in keiner Familie vor. Bei 13 Familien lagen die Bruchpunkte in p11 q13, 3 mal traten die Bruchstellen p13 q13 auf. Die Bruchtypen waren intrafamiliär konstant.

Bei 5 Befunden mit perizentrischer Inversion 9 fanden sich zusätzlich noch andere Chromosomenanomalien: 46, XX, del 11 (q23), inv 9 (p13 q13); 45, XO, inv 9 (p11 q13)/46 XXr, inv 9 (p11 q13); 46, Xi (Xq); 47, XY, +21, inv 9 (p11 q13), 9qh+ des homologen; 47, XX, +21, inv 9 (p11 q13), 9qh+ des selben. In jedem Fall handelte es sich dabei um den Probanden. Bei unseren Familienuntersuchungen fanden wir zwar verschiedentlich Hinweise für Verstorbene aus unklarer Ursache, aber keine anderen Chromosomenaberrationen. Damit läßt sich ein Zusammenhang zwischen der perizentrischen Inversion 9 und anderen Chromosomenanomalien im Sinne eines interchromosomalen Effekts nicht nachweisen.

8 Personen mit perizentrischer Inversion 9 ohne weitere Chromosomenaberrationen oder Hinweis auf andere Syndrome wiesen eine unklare klinische Symptomatik auf. Bei einer Gegenüberstellung der Symptome konnten jedoch keine Gemeinsamkeiten nachgewiesen werden, wobei anzumerken ist, daß von vornherein die Klinik in einigen Fällen mit hoher Wahrscheinlichkeit nicht auf die Chromosomenstörung zurückgeführt werden konnte. Um nichts zu übersehen, führten wir außerdem einen

Vergleich mit anderen Anomalien des Chromosoms 9 durch. Wir sammelten dazu alle Fallbeschreibungen von Störungen des Chromosoms 9 und erstellten so eine ausführliche Literaturübersicht für die Symptomatik bei partieller und kompletter Trisomie 9, sowie bei partieller Monosomie 9. Fallbeschreibungen von anderen Chromosomenaberrationen des Chromosoms 9 liegen unseres Wissens nicht in ausreichender Zahl vor, sodaß Vergleiche nur unzureichend fundiert wären. Bei dieser Gegenüberstellung fiel jedoch lediglich auf, daß bei 10 Befunden mit kompletter Trisomie 9 bzw. Mosaiktrisomie 9 in 3 Fällen noch eine zusätzliche perizentrische Inversion 9 vorhanden war.

Um eventuelle Auswirkungen der perizentrischen Inversion 9 auf das Verhalten während der Meiose zu entdecken, analysierten wir das Segregationsverhalten in den Marburger Familien. Wir errechneten dabei eine Segregationsrate von 0,57 für die perizentrische Inversion 9. Dieses Ergebnis weicht nicht signifikant von der Grundannahme einer freien Mendel'schen Verteilung von 0,5 ab. Auch bei einer Untersuchung der Fertilität der Träger einer perizentrischen Inversion 9 konnten wir keine signifikante Abweichung vom Durchschnitt feststellen: Bei einem Gesamtkollektiv von 33 Carriern fanden sich 95 Gesamtschwangerschaften, davon 15 Aborte und 5 perinatal Gestorbene. Ein Geschlechtsunterschied hinsichtlich der Fertilität ergab sich nicht. Die Abortrate betrug 15,8 %. Nach Abzug der Carrier, bei denen Aborte oder Totgeburten der Anlaß zur zytogenetischen Untersuchung waren, reduzierte sie sich auf 9,64 %.

Ein gründlicher Vergleich unserer 16 Familien mit 30 Familienuntersuchungen bei perizentrischer Inversion 9 aus der Literatur brachte ebenfalls keine eindeutigen Hinweise für direkte Auswirkungen der perizentrischen Inversion 9 auf den Träger, sowie für Störungen des Meioseverhaltens bei Carriern einer perizentrischen Inversion 9 der häufigen Formen.

Für die Zukunft ergeben sich aus unseren Untersuchungsergebnissen die folgenden Konsequenzen:

1) Bei Probanden mit einer der häufigen Formen der perizentrischen Inversion 9 kann eine gründlichere Familienuntersuchung bzw. eine Amniozentese unterlassen werden. Treten in den Familien jedoch lebende oder verstorbene Personen mit unklarer klinischer Symptomatik oder gehäuft Aborte auf, sollte zur Sicherheit eine Amniozentese empfohlen werden.
2) Bei Probanden mit einer der seltenen Formen der perizentrischen Inversion 9 sollte von vornherein eine gründliche Diagnostik erfolgen, da die wenigen Befunde bisher keine eindeutige Stellungnahme erlauben.
3) Bei Kranken mit ausschließlicher perizentrischer Inversion 9 sollte eine sehr gründliche zytogenetische Untersuchung durchgeführt werden, um keine Mosaiktrisomie 9 zu übersehen.
4) Zur endgültigen Klärung der Bedeutung der perizentrischen Inversion 9 ist eine prospektive Studie erforderlich.

8. L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

1) ALFI, O.; Clinical syndromes of chromosome 9; Excerpta Medica, International Congress Series No. 397; 5. International Congress of Human Genetics; p. 3 (1976).

2) ALFI, O.; DONNELL, G.N.; ALLERDICE, P.W.; DERENSCENYI, A.; The 9p- syndrome; Ann. Genet. 19, 11-16 (1976).

3) ALFI, O.; DONNELL, G.N.; CRANDALL, B.F.; DERENSCENYI, A.; MENON, R.; Deletion of the short arm of chromosome 9 (46,9p-): A new deletion syndrome; Ann. Genet. 16, 17-22 (1973).

4) ARRIGHI, F.E.; HSU, T.C.; Localization of heterochromatin in human chromosomes; Cytogenetics 10, 81-86 (1971).

5) ARRIGHI, F.E.; SAUNDERS, P.P.; SAUNDERS, G.F.; HSU, T.C.; Distribution of repetitions DNA in human chromosomes; Experientia 27/8, 964-966 (1971).

6) AULA, P.; VON KOSKULL, H.; Distribution of Spontaneous chromosome breaks in human chromosomes; Hum. Genet. 32, 143-148 (1976).

7) BACCICHETTI, C.; TENCONI, R.; A new case of trisomy for the short arm of no. 9 chr.; J. med. Genet. 10, 296-299 (1973).

8) BALICEK, P.; ZIZKA, J.; LICHY, J.; A case of trisomy 9 p in a family with translocation 9/15; Humangenetik 27, 353-358 (1975).

9) BALLESTA, F.M.; SERRA, M.; Chromosomal polymorphism: frequency and clinical manifestations; Clin. Genet. 10/6; 349 (1976).

10) BERGAMO, F.; CROSATO, F.; FRANCESCONI, D.; PASQUALI, F.; ZUFFARDI, O.; The 9p- deletion syndrome. A patient with a 45,XX -9, -15, +t (9/15) constitution due to maternal 3:1 meiotic disjunction; Clin. Genet. 11, 219-223 (1977).

11) BLANK, C.E.; COLVER, D.C.B.; POTTER, A.M.; Mc HUGH, J.; LORBER, J.; Physical and mental defect of chromosomal origin in 4 individuals of the same family. Trisomy for the short arm of 9; Clin. Genet. 7, 261-273 (1975).

12) BOBROW, M.; MADAN, K.; PEARSON, P.L.; Staining of some specific regions of human chromosomes, particularly the secondary constriction of No. 9; Nature, New Biol., 238, 122-124 (1972).

13) BOUE, J; TAILLEMITE, J.L.; HAZAEL-MASSIEUX, P.; LEONARD, C.; BOUE, A.; Association of pericentric inversion of chromosome 9 and reproductive failure in ten unrelated families; Humangenetik 30, 217-224 (1975).

14) BOWEN, P.; YING, K.L.; CHUNG, G.S.H.; Trisomy 9 mosaicism in a newborn infant with multiple malformations; J. Pediat. 1974, 85/1, 95-97.

15) BREG, W.R.; ARONSON, M.M.; HILL, R.; GREENE, A.E.; CORIELL, L.L.; Deletion in the short arm of chromosome 9 from a subject with congenital cerebral maldevelopment; Cytogenet. Cell Genet. 17, 296-297 (1976).

16) CANTU, J.M.; BUENTELLO, L.; ARMENDARES, S.; Trisomie Cp: un nouveau syndrome. Ann. Genet. 14, 177-186 (1971).

17) CARRANO, A.V.; WOLFF, S.; Distribution of sister chromatid exchanges in the euchromatin and heterochromatin of the indian muntjac; Chromosoma 53, 361-369 (1975).

18) CARTER, C.O.; Risks of miscarriage after amniocentesis; J. med. Genet. 13, 351 (1976).

19) CASPERSSON, T.; ZECH, L.; JOHANSSON, C.; MODEST, E.J.; Identification of human chromosomes by DNA-binding fluorescent agents; Chromosoma (Berl.) 30, 215-277 (1970).

20) CENTERWALL, W.R.; MAYESKI, C.A.; CHA, C.C.; Trisomy 9q-. A variant of the 9 p trisomy syndrome; Humangenetik 29, 91-98 (1975).

21) CHAUDHURI, J.P.; VOGEL, W.; VACULESCU, I.; WOLF, U.: A simplified method of demonstrating Giemsa-band pattern in human chromosomes. Humangenetik 14, 83-84 (1971).

22) CHIYO, H.; FURUYAMA, J.; SUCHARA, N.; OBASHI, Y.; KIKKAWA, H.; IKOMA, F.; Possible intrachromosomal duplication in a case of trisomy 9 p; Hum. Genet. 34, 217-221 (1976).

23) COHEN, M.; CAPRARO, V.J.; Pericentric inversion in a group D chromosome (13-15) associated with amenorrhea and gonadal dysgenesis; Ann. Hum. Genet. (1967), 30, 313-323.

24) COHEN, M.M.; DAGAU, J.; SHAHAN, M.; COHEN, R.; A cytogenetic study of 700 Jerusalem new born infants; Excerpta Medica, International Congress Series No. 397, 5. International Congress of Human Genetics; p. 117 (1976).

25) COMINGS, D.E.; The structure and function of chromatin. In: H.`Harris and K. Hirnschorn, eds.: Advances in human genetics, Vol. 3, pp. 237-431; Plenum Press, New York/London 1972.

26) COOK, P.J.J.; BUCKTON, K.E.; SPOWART, G.; Family studies on chromosome 9; Cytogenet. Cell Genet. 16, 284-289 (1976).

27) CRAIG-HOLMES, A.P.; MOORE, F.B.; SHAW, M.W.; Polymorphism of human C-band heterochromatin; Am J Hum. Genet. 25, 181-192, 1973.

28) CRAIG-HOLMES, A.P.; SHAW, M.W.; Polymorphism of human constitutive heterochromatin; Science, 174, 202-204 (1971).

29) CREASY, M.R.; CROLLA, G.A.; ALBERMAN, E.D.; A cytogenetic study of human spontaneous abortions using banding techniques; Hum. Genet. 31, 177-196 (1976).

30) DEAVEN, L.L.; STUBBLEFIELD, E.; Sgregation of chromosomal DNA in chinese hamster fibroplasts in vitro; Experimental Cell Research 55, 132-135 (1969).

31) DE GROUCHY, J.; PLACHOT, M.; SEBAOUN, M.; BOUCHARD, R.; Chromosome F en anneau (46,XY,Fr) chez un garcon multimalforme; Ann. Genet. 15/2, 121-126 (1972).

32) DE GROUCHY, J.; TURLEAU, C.; Atlas des maladies chromosomique; Paris; Expansion Scientifique Francaise, S. 98 (1977).

33) DE LA CHAPELLE, A.; SCHRÖDER, J.; STENSTRAND, K.; FELLMAN, J.; HERVA, R.; SAARNI, M.; ANTTOLAINEN, J.; TALLILA, J.; TERVILÄ, L.; HUSA, L.; TALLQUIST, G.; ROBSON, E.B.; COOK, P.J.L.; SANGER, R.; Pericentric inversions of human chromosomes 9 and 10; Am J Hum. Genet. 26, 746-766, 1974.

34) DUTRILLAUX, B.; LAURENT, C.; ROBERT, J.M.; LEJEUNE, J.; Inversion pericentrique inv (10) chez la mere et aneusomie de recombinaison, inv (10), rec (10), chez son fils; Cytogenet. Cell Genet. 12, 245-253 (1973).

35) ELLIOTT, O.; THOMAS, G.H.; CONDRON, N.; KHURI, N.; RICHARDSON, F. (1970); C-group chromosome abnormality (?10p-); Amer. J. Dis. Child. 119, 72-73.

36) FAED, M.J.W.; MARRIAN, V.J.; ROBERTSON, J.; ROBSON, E.B.; COOK, P.J.L.; Inherited pericentric inversion of chromosome 5: a family with history of neonatal death and a case of the "cri du chat" syndrome; Cytogenetics 11, 400-411 (1972).

37) FAED, M.; ROBERTSON, J.; BROWN, S.; SMAIL, P.J.; MUCKHART, R.D.; Pure partial trisomy for long arm of chromosome 9; J. med. Genet. 13, 239-242 (1976).

38) FEINGOLD, M.; ATKINS, L.; A case of trisomy 9; J. med. Genet. 10, 184-187 (1973).

39) FERGUSON-SMITH, M.A.; Autosomal polymorphisms; Medical genetics to day; Birth defects: Original article series Vol. X; No. 10 (1974), pp. 19-29.

40) FITZGERALD, P.H.; The nature and inheritance of an elongated secondary constriction on chromosome 9 of man; Cytogenet. Cell Genet. 12, 404-413 (1973).

41) FRIEDRICH, U.; NIELSEN, J.; Chromosome studies in 5049 consecutive newborn children; Clin. Genet. 4, 333-343 (1973).

42) FUJITA, H.; SHIMAZAKI, M.; TAKENCHI, T.; HAGAKAWI, Y.; OURA, T.; 47,+(9q-) in unrelated three children with plasma growth hormon deficiency; Hum. Genet. 31, 271-282 (1976).

43) FUNDERBURK, S.J.; SPENCE, M.A.; SPARKES, R.S.; Mental retardation associated with "balanced" chromosome rearrangements; Am J Hum. Genet. 29, 136-141, 1977.

44) GERALD, P.S.; WALZER, S.; Chromosome studies of normal newborn infants; In: Human population cytogenetics (eds. P.A. Jacobs, W.H. Price, P. Law), pp. 143-151; Edinburgh: University Press 1970.

45) GHOSH, P.K.; SINGH, J.P.; Morphologic variability of human chromosomes: polymorphism of constitutive heterochromatin; Hum. Genet. 32, 149-154 (1976).

46) GHYMERS, D.; HERMANN, B.; DISTECHE, C.; FREDERIC,J.; Tetrasomie partielle du chromosome 9, a l'etat de mosaique, chez un enfant parteur de malformations multiples; Humangenetik 20, 273-282 (1973).

47) GOSDEN, J.R.; MITCHELL, A.R.; BUCKLAND, R.A.; CLAYTON, R.P.; EVANS, H.J.; The location of four human satellite DNAs on human chromosomes; Cytogenet. Cell Genet. 14, 338 (1975).

48) GOSDEN, J.R.; MITCHELL, A.R.; BUCKLAND, R.A.; CLAYTON, R.P.; EVANS, H.J.; The location of four human satellite DNA s on human chromosomes; Experimental Cell Research 92, 148-158 (1975).

49) GRAY, J.E.; MUTTON, D.E.; ASHBY, D.W.; Pericentric inversion of chromosome 21: a possible further cytogenetic mechanism in mongolism; Lancet 1, 21-23 (1962).

50) HAAS, A.; WIRTZ, A.; KRAUSS, Ch.; STENGEL-RUTKOWSKI, S.; MURKEN, J.D.; im 10. Informationsblatt über die Dokumentation der Untersuchungen im Rahmen des Schwerpunktprogrammes "Pränatale Diagnostik genetisch bedingter Defekte" der Deutschen Forschungsgemeinschaft; München 31.12.1976; 58-59.

51) HALBRECHT, J.; SHABTAY, F.; Human chromosome polymorphism and congenital malformations; Clin. Genet. 10, 113-122 (1976).

52) HANSMANN, J.; Structural variability of human chromosome 9 in relation to its evolution; Hum. Genet. 31, 247-262 (1976).

53) HANSMANN, J.; KEUTEL, J.; A subtelocentric chromosome 9 in a dysplastic 18-year-old-boy with dissociated mental development; Humangenetik 30, 287-289 (1975).

54) HASLAM, R.H.A.; BROSKE, S.P.; MOORE, M.C.; THOMAS, G.H.; NEILL, C.A.; Trisomy 9 mosaicism with multiple congenital anomalies; J. med. Genet. 10, 180-184 (1973).

55) HAUKSDOTTIR, H.; HALLDORSSON, S.; JENSSEN, O.; Pericentric inversion of chromosome No. 13 in a large family leading to duplication deficiency causing congenital malformations in three individuals; J. med. Genet. 9, 413-421 (1972).

56) HELBING; in Klinik der Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Bd. 8, S. 212; Urban und Schwarzenberg; München, Berlin, Wien.

57) HIENZ, H.A.; Chromosomenfibel; Einführung in die klinische Zytogenetik für Ärzte und Studenten; Georg Thieme Verlag; Stuttgart; S. 15, 1971.

58) HOEHN, H.; ENGEL, W.; REINWEIN, H.; Presumed trisomy for the short arm of chromosome no 9 not due to inherited translocation; Humangenetik 12, 175-181 (1971).

59) HOLBEK, S.; FRIEDRICH, U.; LAURITSEN, J.G.; THERKELSEN, A.J.; Marker chromosomes in parents of spontaneous abortuses; Humangenetik 25, 61-64 (1974).

60) HONGELL, K.; Trisomy 9q in a family with a pericentric inversion of C 9; Excerpta Medica; International Congress Series No. 397; 5. International Congress of Human Genetics; p. 130 (1976).

61) HOWARD-PEEBLES, P.N.; STODDARD, G.R.; Pericentric inversion of chromosome 9: benign or harmful?; Excerpta Medica; International Congress Series No. 397; 5. International Congress of Human Genetics; p. 131 (1976).

62) HOWARD-PEEBLES, P.N.; STODDARD, G.R.; A satellited Yq chromosome associated with trisomy 21 of chromosome 9; Hum. Genet. 34, 223-225 (1976).

63) HOWARD, P.N.; STODDARD, G.R.; SEELY, J.R.; Giemsa banding of a human chromosome number 9; Humangenetik 18, 271-272 (1973).

64) HSU, T.C.; PATHAK, S.; Differential rates of sister chromatid exchanges between euchromatin and heterochromatin; Chromosoma 58, 269-273 (1976).

65) JACOBS, P.A.; CRUICKSHANK, G.; FAED, M.J.W.; ROBSON, E.B.; HARRIS, H.; SUTHERLAND, J.; Pericentric inversion of a group C autosome: a study of three families; Ann. Hum. Genet. Lond. 31, 219-230 (1967).

66) JACOBS, P.A.; MELVILLE, M.; RATCLIFFE, S.;
A cytogenetic survey of 11680 newborn infants;
Ann. Hum. Genet. 37, 359-371 (1974).

67) JACOBSEN, P.; HOBOLTH, N.; MIKKELSEN, M.;
Trisomy 9p in a patient with a de novo 9/15
translocation;Clin. Genet. 7, 317-324 (1975).

68) JONES, K.W.; CORNEO, G.; Location of satellite
and homogenous DNA-sequencies on human chromosomes;
Nature (Lond.) New Biol. 233, 268-271 (1971).

69) JONES, K.W.; PURDON, J.; PROSSER, J.; CORNEO, G.;
Localisation of human satellite DNA 1;
Cytogenet. Cell Genet. 14, 358 (1975).

70) KAISER, P.; KLEIN, T.; GERHARD-RATSCHOW, K.;
STEUBER, E.D.; Familienuntersuchungen bei
perizentrischer Inversion 9; Vortrag auf der
15. Tagung der Gesellschaft für Anthropologie
und Humangenetik in Hamburg (20.-24.9.1977).

71) KÄOSAAR, M.E.; MIKKELSAAR, A.V.N.; TALVIK, T.A.;
MIKKELSAAR, R.V.A.; A case of trisomy for the
short arm of chromosome no. 9 (+9p);
Hum. Genet. 34, 77-80 (1976).

72) KIM, M.A.; Polymorphismus des konstitutiven Hetero-
chromatins bei menschlichen A1-Metaphasechromosomen;
Humangenetik 18, 213-217 (1973).

73) KIM, M.A.; Chromatidaustausch und Heterochromatin-
veränderungen menschlicher Chromosomen nach BUdR-
Markierung; Humangenetik 25, 179-188 (1974).

74) KOECKE, H.U.; Allgemeine Biologie für Mediziner und Biologen; Stuttgart, New York; Schattauer, 2. Auflage 1977.

75) KUCEROVA, M.; POLIVKOVA, Z.; Variations of centromeric region of chromosome no. 1 and no. 9 in one family; Humangenetik 22, 327-330 (1974).

76) KULESHOV, N.P.; Chromosome anomalies of infants dying during the perinatal period and premature newborn; Hum. Genet. 31, 151-160 (1976).

77) KUNZE, J.; MAN, G.; A1 and C9 marker chromosome in children with combined minor and major malformations; Lancet 1975 I, 273.

78) KUNZE, J.; TOLKSDORF, M.; Identifikation chromosomaler Polymorphismen und einiger Aberrationen nach Anwendung neuer cytogenetischer Methoden; Z. Kinderheitlk. 117, 29-46 (1974).

79) KUSHNICK, T.; ADESSA, G.M.; Partial trisomy 9 with resemblance to Coffin-Siris syndrome; J. med. Genet. 13, 237-239 (1976).

80) LATT, S.A.; Localisation of sister chromatid exchanges in human chromosomes; Science 185, 74-76 (1974).

81) LEJEUNE, J.; Types et contre types; Jounees parisienne de Pediatrie; Flammarion, ed. Paris p. 75 (1968).

82) LEONARD. C.; HAZAEL-MASSIEUX, P.; BOCQUET, L.; LARGET-PIET, L.; BOUE, J.; Inversion pericentrique inv (2) (p11 q13) dans des familles non apparentees; Humangenetik 28, 121-128 (1975).

83) LEWANDOWSKI, R.C.; YUNIS, J.J.; Trisomy 9 mosaicism; Clinical Genetics 11, 306-310 (1977).

84) LUBS, H.A.; LUBS, M.L.; New cytogenetic techniques applied to a series of children with mental retardation; in Chromosome Identification - Technique and Applications in Biology and Medicine; edited by Caspersson, T.; Zech, L.; 23 d Nobel Symposium, New York, Academic Press 1973, pp. 241-250.

85) LUBS, H.A.; RUDDLE, F.H.; Chromosome polymorphism in american negro and white populations; Nature (Lond.) 233, 134-136 (1971).

86) LURIE, J.W.; LAZJUK, G.J.; GUREVICH, D.B.; USEOV, S.S.; Genetics of the +9p syndrome; Hum. Genet. 32, 23-33 (1976).

87) MADAN, K.; BOBROW, M.; Structural variation in chromosome No. 9; Ann. Genet. 17, 81-86 (1974).

88) MARTIN, A.O.; TURK, K.B.; MACINTYRE, M.N.; An analysis of chromosome 9 inversions in four families; Am J Hum. Genet. 26, 58 A (1974).

89) Mc KENZIE, W.H.; LUBS, H.A.; Human Q and C chromosomal variations: distribution and incidence; Cytogenet. Cell Genet. 14, 97-115 (1975).

90) MIKKELSAAR, A.V.N.; KÖOSAAR, M.E.; TÜÜR, S.J.; VIIKMAA, M.H.; TALVIK, T.A.; LÄÄTS, J.; Human karyotype polymorphism; Humangenetik 26, 1-23 (1975).

91) MIKKELSAAR, A.V.N.; TÜÜR, S.J.; KÖOSAAR, M.E.; Human karyotype polymorphism; Humangenetik 20, 89-101 (1973).

92) MOORHEAD, P.S.; A closer look at chromosomal inversions; Am J Hum. Genet. 28, 294-296 (1976).

93) MORAD, M.; JONASSON, J.; LINDSTEN, J.L.; Distribution of mitomycin C induced breaks of human chromosomes; Hereditas (Lund) 74, 273-282 (1973).

94) MORIC-PETROVIC, S.; LACA, Z.; KALICANIN, P.; Downs's syndrome with an atypical G/G-translocation derived from familial pericentric inversion in one chromosome of the G-group; J. med. Genet. 9, 478-482 (1972).

95) MORISHIMA, A.; LIN, N.; GRUMBACK, M.M.; Multiple congenital anomalies associated with probable pericentric inversion of chromosome no. 4 and mosaicism in an asymptomatic mother; Journal of Pediatrics, 1096-1097 (1964).

96) MÜLLER, H.J.; KLINGER, H.P.; GLASSER, M.; Chromosome polymorphism in a human newborn population; Cytogenet. Cell Genet. 15, 239-255 (1975).

97) MULCAHY, M.T.; JENKYN, J.; The 9p trisomy syndrome: two further cases arising from different familial translocations; Clin. Genet. 8, 199-204 (1975).

98) MUTTON, D.E.; DAKER, M.G.; Pericentric inversion of chromosome 9; Nature (Lond.) New Biology 241, 80 (1973).

99) NATARAJAN, A.T.; KLASTERSKA, P.; Heterochromatin and sister chromatid exchanges in the chromosomes of Microtus agrestis; Hereditas 79, 150-154 (1975).

100) NIELSEN, J.; FRIEDRICH, U.; HREIDARSSON, A.B.; Frequency and genetic effect of 1qh+; Humangenetik 21, 193-196 (1974).

101) NIELSEN, J.; FRIEDRICH, U.; HREIDARSSON, A.B.; ZEUTHEN, E.; Frequency of 9qh+ and risk of chromosome aberrations in the progeny of individuals with 9qh+; Humangenetik 21, 211-216 (1974).

102) NIELSEN, J.; SILLESEN, J.; Incidence of chromosome aberrations among 11148 newborn children; Humangenetik 30, 1-12 (1975).

103) ORYE, E.; VERHAAREN, H.; The 9p- deletion syndrome. Report of a patient with a 46,XX,9p- constitution due to a paternal t (9p-; 15q+) translocation; Clin. Genet. 8, 349-357 (1975).

104) ORYE, E.; VERHAAREN, H.; VAN EGMOND, H.; DEVLOO-BLANCQUAERT, A.; A new case of the trisomy 9p syndrome; Clin. Genet. 7, 134-143 (1975).

105) PAGE, B.M.; Identification of chromosome 9 in human male meiosis; Cytogenet. Cell Genet. 12, 254-263 (1973).

106) PARDUE, M.S.; GALL, J.G.; Chromosomal localization of mouse satellite DNA; Science 168: 1356-1358 (1970).

107) PARK, J.; ANTLEY, R.M.; Racial C-band chromosomal polymorphisms; Excerpta Medica; International Congress Series No. 397; 5. International Congress of Human Genetics; p. 144 (1974).

108) PARRINGTON, J.M.; EDWARDS, J.H.; Patau's syndrome with D1 duplication-deficiency derived from a maternal D group pericentric inversion; Ann. Hum. Genet. 35, 35-45 (1971).

109) PEARSON, P.L.; BOBROW, M.; VOSA, C.G.; BARLOW, P.W.; Quinacrine fluorescence in mammalian chromosomes; Nature (Lond.) 231, 326-329 (1971).

110) PEARSON, P.L.; GERAEDTS, J.P.M.; VAN DER LINDEN, A.G.J.M.; Human chromosome polymorphism; in Modern Aspects of Cytogenetics: Constitutive Heterochromatin in Man, edited by Pfeiffer, R.A.; Symposia Medica Hoechst 6, Stuttgart FK Schattauer Verlag, pp. 201-213 (1973).

111) RETHORE, M.O.; HOEHN, M.; ROTT, M.D.; COUTURIER, J.; DUTRILLAUX, B.; LEJEUNE, J.; Analyse de la trisomie 9p par denaturation menagee; Humangenetik 18, 129-138 (1973).

112) RIEGER, R.; MICHAELIS, A.; GREEN, M.M.; Glossary of Genetics and Cytogenetics; Berlin, Heidelberg, New York: Springer, 4. Auflage 1976.

113) ROBERTS, P.; Difference in the behaviour of eu- and heterochromatin: crossing over; Nature (Lond.) 205, 725-726 (1965).

114) ROTT, H.-D.; SCHWANITZ, G.; GROSSE, K.-P.; Partielle Trisomie C 9 bei balancierter B4/C9 - Translokation bei der Mutter; Z. Kinderheilk. 109, 293-299 (1971).

115) SAUNDERS, G.F.; HSU, T.C.; GETZ, M.J.; SIMES, E.L.; ARRIGHI, F.E.; Locations of a human satellite DNA in human chromosomes; Nature (Lond.), New Biol. 236, 244-246 (1972).

116) SCHINZEL, A.; HAYASHI, K.; SCHMID, W.; Mosaic trisomy and pericentric inversion of chromosome 9 in a malformed boy; Humangenetik 25, 171-177 (1974).

117) SCHMID, W.; Pericentric inversions; J. Genet. hum. 16, 1/2, 89-96 (1967).

118) SCHMID, M.; KRONE, W.; VOGEL, W.; On the relationship between the frequency of association and the nucleolar constriction of individual acrocentric chromosomes; Humangenetik 23, 267-277 (1974).

119) SCHMID, W.; VISCHER, D.; Spontaneous fragility of an abnormally wide secondary constriction region in a human chromosome no. 9; Humangenetik 7, 22-27 (1969).

120) SCHMID, M.; VOGEL, W.; KRONE, W.; Attraction between centric heterochromatin of human chromosomes; Cytogenet. Cell Genet. 15, 66-80 (1975).

121) SCHROEDER, T.M.; GERMAN, J.; Bloom's syndrome and Fanconi's anemia demonstrations of two distinctive patterns of chromosome disruption and rearrangement; Humangenetik 25, 299-306 (1974).

122) SCHWANITZ, G.; ROTT, H.D.; KÖLLERMANN, M.W.; Vergrößerte sekundäre Einschnürung des Chromosoms C 9 bei Mutter und Kind; Humangenetik 11, 258-263 (1971).

123) SCHWANITZ, G.; SCHAMBERGER, U.; ROTT, H.D.; WIECZOREK, V.; Partial trisomy 9 in the case of familial translocation 8/9 mat.; Ann. Genet. 17, 163-166 (1974).

124) SEABRIGHT, M.; A rapid banding technique for human chromosomes; Lancet 2, 971-972 (1971).

125) SEABRIGHT, M.; GREGSON, N.; MOULD, S.; Trisomy 9 associated with an enlarged 9qh segment in a liveborn; Hum. Genet. 34, 323-325 (1976).

126) SERVILLE, F.; ALLAIN, D.; BROUSTET, A.; MARTIN, C.; GACHET, M.; BABIN, J.-P.; LENRAND, J.; Deletion partielle du bras court du chromosome 9; Ann. Genet. 19, 143-147 (1976).

127) SJÖDIN, J.; Induced paracentric and pericentric inversions in Vicia faba L; Hereditas 67, 39-54 (1971).

128) SOUDEK, D.; LAXOVA, R.; ADAMEK, R.; Pericentric inversion in a family with a 21/22 translocation; Cytogenetics 7, 108-117 (1968).

129) SOUDEK, D.; O'SHANGHNESSY, S.; LARAYA, P.; MC CREARY, B.D.; Pericentric inversion of "flourescent" segment in chromosome 3; Humangenetik 22, 343-346 (1974).

130) STAHL, A.; LUCIANI, J.M.; DEVICTOR, M.; CAPODANO, A.M.; GAGNE, R.; Constitutive heterochromatin and micronucleoli in the human oocyte at the diplotene stage; Humangenetik 26, 315-327 (1975).

131) STEFFENSON, D.M.; PRENSKY, W.; DUFY, P.; Localisation of the 5S ribosomal RNA genes in the human genome. In: New Haven Conference (1973), First international workshop on human gene mapping, pp. 153-154. Birth Defects: Original Article Series, Vol.10, No.3 (The National Foundation, New York 1974).

132) STOLL, C.; LEVY, J.M.; GARDEA, A.; Trisomy 9p in a girl whose mother has a translocation t (9;20) (q12;p13); Humangenetik 27, 269-274 (1975).

133) STURTEVANT, A.H.; Genetics 5, 488 (1921).

134) SUMNER, A.T.; A simple technique for demonstrating centromeric heterochromatin; Experimental Cell Research 75, 304-306 (1972).

135) SURANA, B.; CONEN, P.E.; Inherited pericentric inversion of a group D (13-15) chromosome; J. med. Genet. 9, 105-110 (1972).

136) SURANA, R.B.; STEVENS, L.J.; GARDNER, H.A.; BAILEY, J.D.; Partial trisomy 9; Excerpta Medica; International Congress Series No. 397; 5. International Congress of Human Genetics; p. 157 (1976).

137) SUTHERLAND, G.R.; CARTER, R.F.; MORRIS, L.L.; Partial and complete trisomy 9: delineation of a trisomy 9 syndrome; Hum. Genet. 32, 133-140 (1976).

138) SUTHERLAND, G.R.; GARDINER, A.J.; CARTER, R.F.; Familial pericentric inversion of chromsome 19, inv (19) (p13 q13) with a note on genetic counselling of pericentric inversion carriers; Clinical Genetics 10, 54-59 (1976).

139) TROPP, M.; CURRIE, M.; Mosaic trisomy 9: two additional cases; Hum. Genet. 38, 131-135 (1977).

140) TSENGHI, C.; KALPINI-MAVRON, A.; PANAGON, M.; METAXOTON-STAVRIDAKI, C.; Polymorphism of chromosome No. 9 in 400 Greek-subjects; Clinical Genetics 10, 373 (1976).

141) TURLEAU, C.; DE GROUCHY, J.; CHAVIN-COLIN, F.; ROUBIN, M.; BRISSAND, P.E.; REPESSE, G.; Partial trisomy 9 q: a new syndrome; Humangenetik 29, 233-241 (1975).

142) VARA, P.; in Klinik der Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Bd. 8, S. 212; Urban und Schwarzenberg; München, Berlin, Wien.

143) VIANNA-MORGANTE, A.M.; NOZAKI, M.J.; ORTEGO, C.C.; COATES, V.; YAMAMURA, Y.; Partial monosomy and partial trisomy 18 in two offspring of carrier of pericentric inversion of chromosome 18; J. med. Genet. 13, 366-370 (1976).

144) WAHRMANN, J.; ATIDIA, J.; GOITEIN, R.; COHEN, T.; Pericentric inversions of chromosome 9 in two families; Cytogenetics 11, 132-144 (1972).

145) WARTER, S.; RUCH, J.V.; LEHMANN, M.; Karyotype with chromosomal abnormality with various inherited defects in the offspring (recombination aneusomy); Humangenetik 20, 355-359 (1973).

146) WILSON, M.G.; TOWNER, J.W.; COFFIN, G.S.; FORSMAN, J.; Inherited pericentric inversion of chromosome no. 4; Am J Hum. Genet. 22, 679-690 (1970).

147) YAMAMOTU, M.; FUJIMOVI, R.; HO, T.; KAMIMURA, K.; Chromosome studies in 500 induced abortions; Humangenetik 29, 9-14 (1975).

148) YAMAMOTU, M.; ITO, T.; WATANABE, G.; Eine weitere Chromosomenanalyse bei künstlichen Aborten; Hum. Genet. 34, 69-71 (1976).

149) YUNIS, J.J.; ROLDAN, L.; YASMINEH, W.G.; LEE, J.C.; Staining of satellite DNA in metaphase chromosomes; Nature (Lond.) 231, 532-533 (1971).

150) YUNIS, J.J.; YASMINEH, W.G.; Heterochromatin, satellite DNA and cell function; Science 174, 1200-1209 (1971).

151) ZANKL, H.; ZANG, K.D.; Quantitative studies on the arrangement of human metaphase chromosomes; Humangenetik 23, 259-265 (1974).

152) ZEUTHEN, E.; NIELSEN, J.; Pericentric Y - inversion in the general population; Humangenetik 19, 265-270 (1973).

9. ANHANG:

GENAUE DARSTELLUNG DES EIGENEN MATERIALS

STAMMBAUMSYMBOLIK

männliches Individuum

weibliches Individuum

Individuum unbekannten Geschlechts

3 männliche Individuen ohne Berücksichtigung in der Geschlechterreihe

2 Individuen unbekannten Geschlechts

Abort

Totgeburt, Geschlecht unbekannt

Proband

zytogenetisch untersuchtes Individuum

Zwillinge

Ehe

Geschwister

verstorbenes Individuum

perizentrische Inversion 9

Weitere Symbole werden in den Legenden jedes einzelnen Stammbaums erklärt.

9.1. Familie EIT 56 - 75

Bruchpunkte der Inversion: p11 q13

Anlaß der zytogenetischen Untersuchung:
Probandin (V,6) weist eine schwere, geistige und körperliche Retardierung auf. Die Eltern baten um genetische Beratung, besonders im Hinblick auf zwei gesunde Töchter.

Aufstellung der zytogenetisch untersuchten Personen:

a) IV,14 geb. 12.3.1909
Chromosomenanalyse: 46, XY
Klinisch: gesund

b) IV,20 geb. 22.1.1920
Chromosomenanalyse: 46, XY, inv 9
Klinisch: gesund

c) IV,21 geb. 22.3.1923
Chromosomenanalyse: 46, XX
Klinisch: gesund

d) V,6 geb. 6.6.1947
Chromosomenanalyse: 46, XX, inv 9
Klinisch: Die Probandin wurde zum errechneten Termin (6.6.1947) spontan geboren. Die Geburt war nach den Aufzeichnungen der Hebamme unkompliziert. Wegen einer Hyperemesis gravidarum wurde die Mutter wahr-

scheinlich bis zum 4. - 5. Schwangerschaftsmonat behandelt (Medikamente nicht bekannt). Das Geburtsgewicht betrug 3000 g, die Geburtslänge war nicht bekannt. Von Anfang an war die Entwicklung der Patientin verzögert: Sie trank zu Beginn schlecht; Sitzen war mit 1 Jahr, Stehen mit 1,5 Jahren und Laufen mit 2 Jahren möglich. Sie hat niemals Sprechen gelernt, hört aber gut. Sie kann weder Schreiben noch Lesen, sieht jedoch offensichtlich gut, hat aber keinerlei Interesse für irgendwelche Abbildungen. Sie hört gern und ausdauernd Musik. Die Patientin zeigt oft ein aggressives Verhalten, insbesondere gegen sich selbst. Erst seit dem 21. Lebensjahr ist sie zumindest tagsüber sauber, nachts trägt sie Windeln. Bei der körperlichen Untersuchung erscheint vor allem das Gesicht auffällig: lange Nase, angedeuteter Strabismus konvergens, kleine, wenig modellierte Ohren. Zusätzlich zeigt sie noch ein leichtes Genu valgum.

Zusammenfassend bietet die mittlerweile 30-jährige Patientin folgende Symptome: Oligophrenie schwersten Grades, Autoaggressivität, faciale Dysmorphien.

e) V,7 geb. 18.12.1950

Chromosomenanalyse: 46, XX

Klinisch: gesund

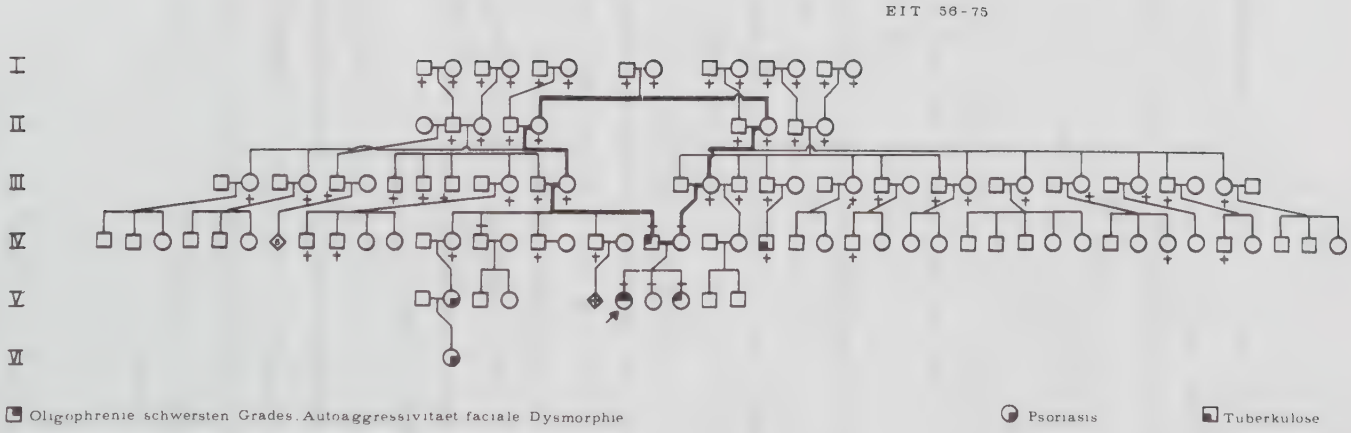


Abb. 5: Stammbaum der Familie EIT 56 - 75

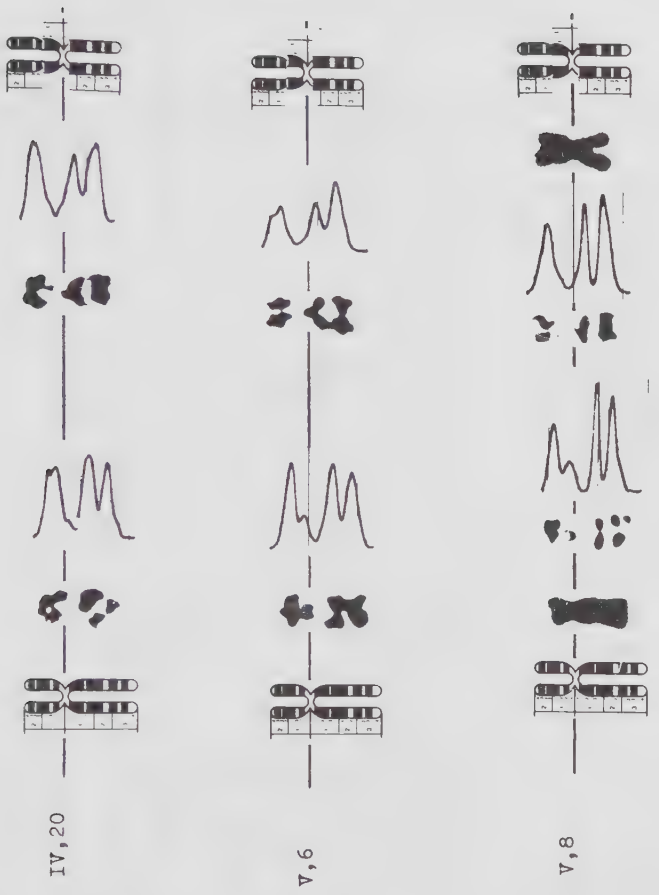


Abb. 6 : Personen mit perizentrischer Inversion 9 aus der Familie EIT 56 - 75 (Modellchromosom 9, GTG-Banden, evtl. C-Banden, densitometrische Kurve)

Beispielhaft werden nur die densitometrischen Messungen einer Familie vorgestellt.

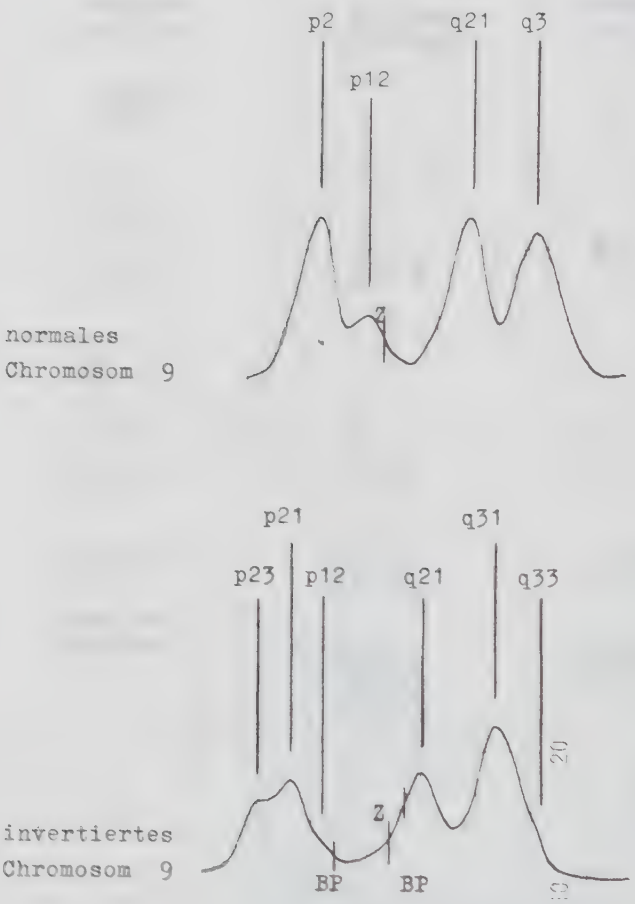


Abb. 7 : Densitometrische Darstellungen eines normalen und eines invertierten Chromosoms 9 (stellvertretend für alle Familien aus der Familie EIT 56 - 75)

Tabelle 22: Verstorbenenregister (EIT 56 - 75)

Stammbaum-nummer	Geburtsdatum	Sterbedatum oder Sterbealter	Todesursache, Bemerkungen
I, 1	5.2.1823	25.10.1895	unbekannt
I, 2	14.2.1823	17.4.1897	unbekannt
I, 3	2.5.1820	6.12.1873	unbekannt
I, 4	17.12.1822	4.2.1897	unbekannt
I, 5	12.8.1827	14.1.1904	unbekannt
I, 6	5.12.1834	31.10.1912	unbekannt
I, 7	10.3.1824	30.1.1898	unbekannt
I, 8	3.6.1827	16.1.1901	unbekannt
I, 9	2.11.1817	6.4.1906	unbekannt
I, 10	26.5.1823	21.1.1896	unbekannt
I, 11	29.6.1828	23.3.1885	unbekannt
I, 12	13.12.1830	4.8.1910	unbekannt
I, 13	9.10.1807	16.5.1902	unbekannt
I, 14	5.4.1812	23.2.1863	unbekannt
II, 2	16.7.1847	1900	unbekannt
II, 3	4.1.1849	17.4.1928	Altersschwäche

Fortsetzung Tabelle 22: Verstorbenenregister
(EIT 56 - 75)

Stammbaum-nummer	Geburtsdatum	Sterbedatum oder Sterbealter	Todesursache, Bemerkungen
II, 4	5.1.1859	19.8.1942	unbekannt
II, 5	15.11.1860	13.10.1912	unbekannt
II, 6	18.6.1848	11.4.1892	unbekannt
II, 7	3.6.1850	17.7.1911	evtl. Karzinom
II, 8	18.6.1852	21.12.1933	Altersschwäche
II, 9	7.6.1856	2.4.1944	Altersschwäche
III, 2	1886	1962	unbekannt
III, 4	23.4.1888	13.6.1961	unbekannt
III, 5	1869	1943	unbekannt
III, 7	16.8.1872	15.11.1872	im Alter von 3 Monaten gestorben
III, 8	13.2.1874	22.3.1874	im Alter von 1 Monat gestorben
III, 9	11.4.1875	7.11.1877	Krämpfe im Alter von 2,5 Jahren
III, 11	1879	1966	Altersschwäche
III, 12	8.8.1882	23.10.1951	Magenkrebs
III, 13	26.4.1884	11.3.1967	Altersschwäche

Fortsetzung Tabelle 22 : Verstorbenenregister
(EIT 56 - 75)

Stammbaum-nummer	Geburtsdatum	Sterbedatum oder Sterbealter	Todesursache, Bemerkungen
III, 15	9.11.1888	7.1.1973	Lungenkrebs
III, 16	1884	1. Weltkrieg	"Grippe"
III, 17	1880	1967	Altersschwäche
III, 20	1888	1974	Altersschwäche
III, 21	1898	1972	evtl. Lungen-karzinom
III, 23	1879	1950	Krebs
III, 24	-	ca. 62 Jahre	unbekannt
III, 26	-	über 80 Jahre	unbekannt
III, 28	-	fast 80 Jahre	unbekannt
III, 30	-	fast 90 Jahre	unbekannt
III, 31	-	ca. 75 Jahre	unbekannt
III, 33	-	ca. 84 Jahre	unbekannt
IV, 8	-	-	Tumor im Kopf
IV, 9	-	-	Tumor im Kopf
IV, 13	15.11.1905	9.3.1975	"Herzschlag"; Al-tersdiabetes (1970)

Fortsetzung Tabelle 22: Verstorbenenregister
(EIT 56 - 75)

Stammbaum-nummer	Geburtsdatum	Sterbedatum oder Sterbealter	Todesursache, Bemerkungen
IV, 16	20.5.1911	12.1970	Nierentumor
IV. 18	20.7.1915	27.6.1941	gefallen
IV, 24	-	-	Tuberkulose
IV, 27	-	5 Jahre	Kinderlähmung
IV, 38	-	58 Jahre	Herzversagen; Rückgratverkrümmung
IV, 40	-	50-60 Jahre	unbekannt

f) V,8 geb. 14.3.1952
Chromosomenanalyse: 46, XX inv 9
Klinisch: gesund

Anmerkung: In der Familie besteht eine Blutsverwandtschaft. Die Großmütter mütterlicherseits der Eltern der Probandin sind Geschwister.

9.2. Familie HAU 106 - 75

Bruchpunkte der Inversion: p11 q13

Anlaß der zytogenetischen Untersuchung:
Kinderwunsch bei älterem Ehepaar, nachdem vorher zweimal ein Abort aufgetreten war.

Aufstellung der zytogenetisch untersuchten Personen:

a) II,14 geb. 16.6.1904
Chromosomenanalyse: 46, XY
Klinisch: gesund

b) II,15 geb. 15.9.1908
Chromosomenanalyse: 46, XX, inv 9
Klinisch: gesund

c) III,16 geb. 3.4.1936
Chromosomenanalyse: 46, XY
Klinisch: gesund

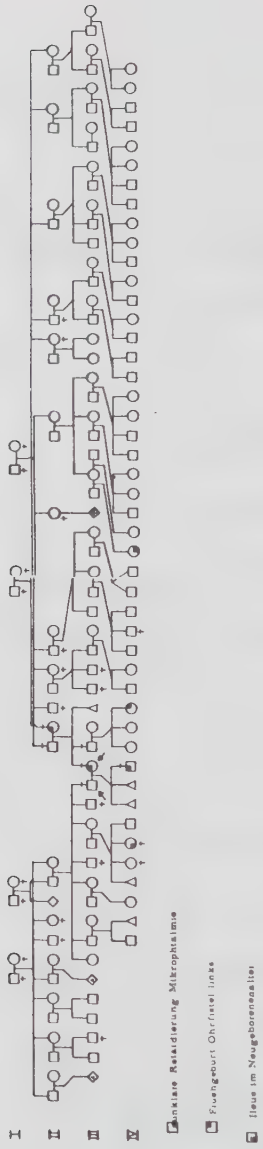


Abb. 8 : Stammbaum der Familie HAU 106-75

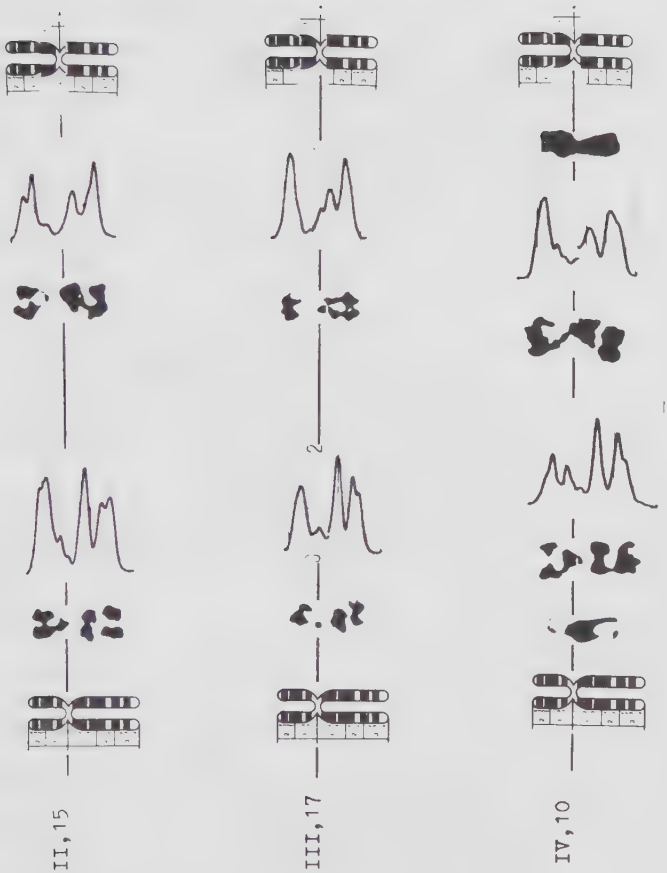


Abb. 9 : Personen mit perizentrischer Inversion 9 aus der Familie [illegible] 106 - 75(Modellchromosom 9, GTG-Banden, evtl. C-Banden, densitometrische Kurve)

Tabelle 23: Verstorbenenregister (HAU 106- 75)

Stammbaum-nummer	Geburtsdatum	Sterbedatum oder Sterbealter	Todesursache, Bemerkungen
I. 1	8.4.1877	86 Jahre	Altersschwäche
I. 2	18.3.1884	66 Jahre	Magenkarzinom
I. 3		58 Jahre	unbekannt
I. 4		70 Jahre	Altersschwäche
I. 5	2.1.1862	24.3.1939	Altersbeschwerd
I. 6	1.9.1865	27.3.1948	Altersbeschwerd
I. 7	14.5.1864	8.12.1949	Altersbeschwerd
I. 8	27.4.1876	6.9.1951	Altersbeschwerd
II. 9	-	-	Kriegsverletzun
II. 10	-	-	unbekannt
II. 16	30.5.1895	1914	gefallen
II. 18	13.8.1892	26.1.1960	Hirnschlag
II. 19	13.10.1897	20.2.1963	Lungenentzündun
II. 21	24.11.1889	38 Jahre	Blutvergiftung
II. 25	8.7.1899	1.7.1973	Leberzirrhose
II. 26	8.3.1898	24.3.1963	Herzinfarkt
III. 3	-	-	unbekannt
III. 12	8.8.1933	10.8.1934	Lungenentzündu

d) III,17 geb.2.1.1938
Chromosomenanalyse: 46, XX, inv 9
Klinisch: gesund, aber 2 Aborte (1975: Mens III; 1976: Mens IV-V)

e) IV,10 geb. 20.2.1977
Chromosomenanalyse: 46, XY, inv 9
Klinisch: gesund

9.3. Familie HEC 300 - 76

Bruchpunkte der Inversion: p11 q13

Anlaß der zytogenetischen Untersuchung:
Probandin mit Turner-ähnlichen Symptomen.

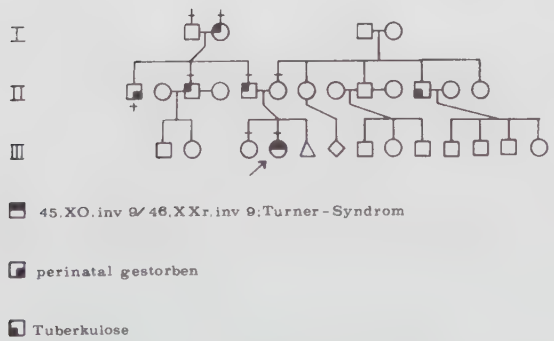


Abb.10: Stammbaum der Familie HEC 300 - 76

Aufstellung der zytogenetisch untersuchten Personen:

a) I,1 geb. 9.8.1910
Chromosomenanalyse: 46, XY
Klinisch: gesund

b) I,2 geb. 29.6.1914
Chromosomenanalyse: 46, XX, inv 9
Klinisch: gesund, aber perinatal gestorbene Frühgeburt im Alter von 43 Jahren

c) II,3 geb. 1940
Chromosomenanalyse: 46, XY, inv 9
Klinisch: gesund

d) II,5 geb. 15.9.1937
Chromosomenanalyse: 46, XY, inv 9
Klinisch: gesund

e) II,6 geb. 21.4.1941
Chromosomenanalyse: 46, XX
Klinisch: gesund

f) III,3 geb. 18.7.1961
Chromosomenanalyse: 46, XX
Klinisch: gesund

g) III,4 geb. 2.6.1963
Chromosomenanalyse: 45, XO, inv 9/46, XXr, inv 9
Die Auszählung von 100 Mitoseplatten ergab 80 mit 45, XO, inv 9 und 20 mit 46, XXr, inv 9.
Klinisch: Das Geburtsgewicht soll etwas unter 2500 g betragen haben; die Geburtslänge soll angeblich 38 cm gewesen sein. Die Richtigkeit

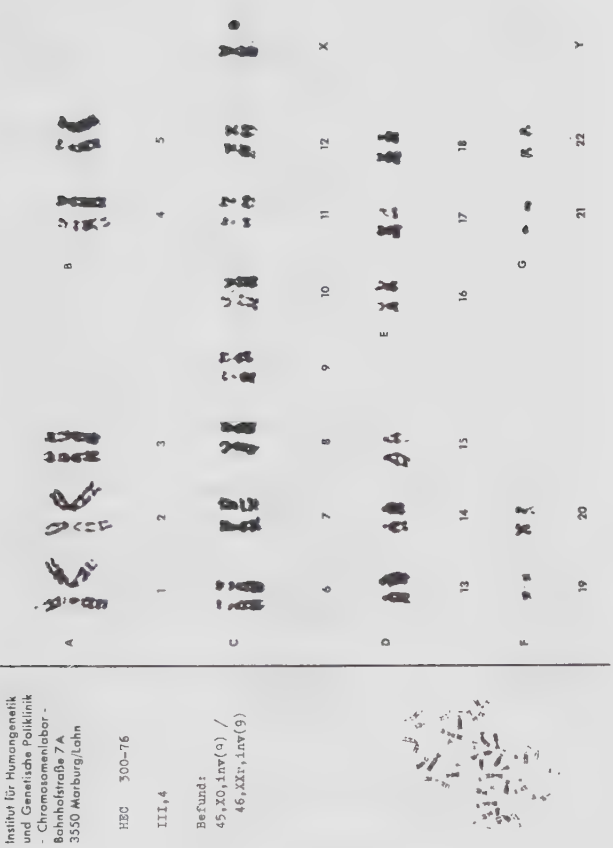


Abb.11: Karyogramm von III,4
Befund: 45, XO, inv (9) / 46, XXr, inv (9)

dieser Daten erscheint fraglich. Im Alter von 13 Jahren wurde die Probandin aufgrund eines unklaren Minderwuchses mit Adipositas stationär durchuntersucht. Sie war, bezogen auf das Alter, mit einer Körpergröße von 123 cm um 27 cm zu klein, das Körpergewicht entsprach mit 40 kg zwar dem Alter, lag in Relation zur Körperlänge aber deutlich über dem Durchschnittsgewicht von 24 kg. Auffällig waren zahlreiche Pigmentierungen an Stamm und Extremitäten, am Abdomen fand sich ein Cafe au lait Fleck. 2 derbe Papeln waren auf der linken Schulter, eine auf dem linken Oberarm lokalisiert. Über der linken Schulter fand sich eine 2 cm lange, reizlose Narbe nach Naevusentfernung. Die Ohren waren etwas dysplastisch, der Hals kurz, der Haaransatz unauffällig, ein Flügelfell bestand nicht, der Mund war angedeutet karpfenförmig. Die Patientin wies einen Schildthorax auf. Eine Sexualentwicklung war bei dem dreizehnjährigen Mädchen nicht nachweisbar. Außer der Minderwüchsigkeit fiel am Skelett ein beidseitiger Cubitus valgus auf.

9.4. Familie HEN 374 - 75

Bruchpunkte der Inversion: p11 q13

Anlaß der zytogenetischen Untersuchung:
Proband mit multiplen Fehlbildungen, geistiger und körperlicher Retardierung.

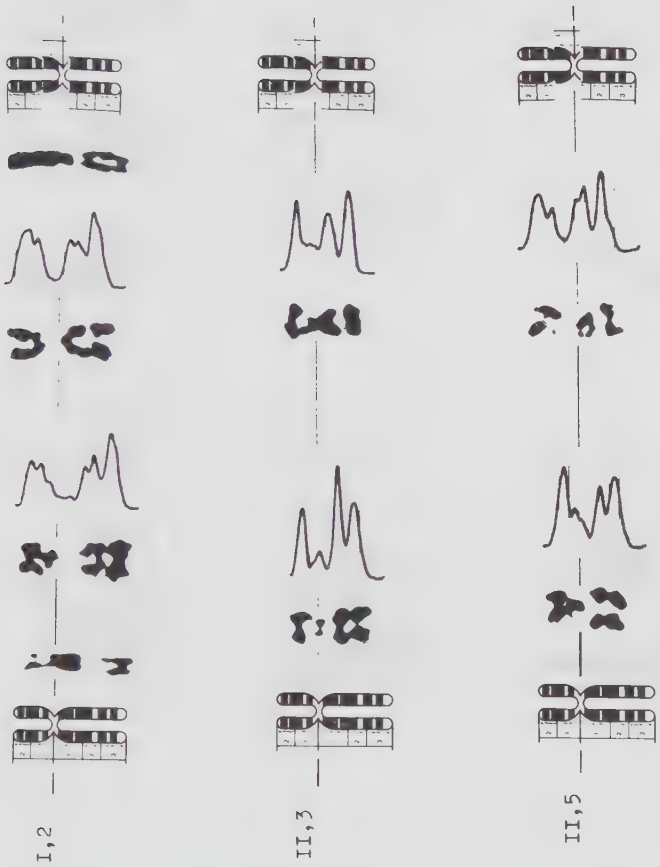


Abb.12 : Personen mit perizentrischer Inversion 9 aus der Familie HEC 300 - 76(Modellchromosom 9, GTG-Banden, evtl. C-Banden, densitometrische Kurve)

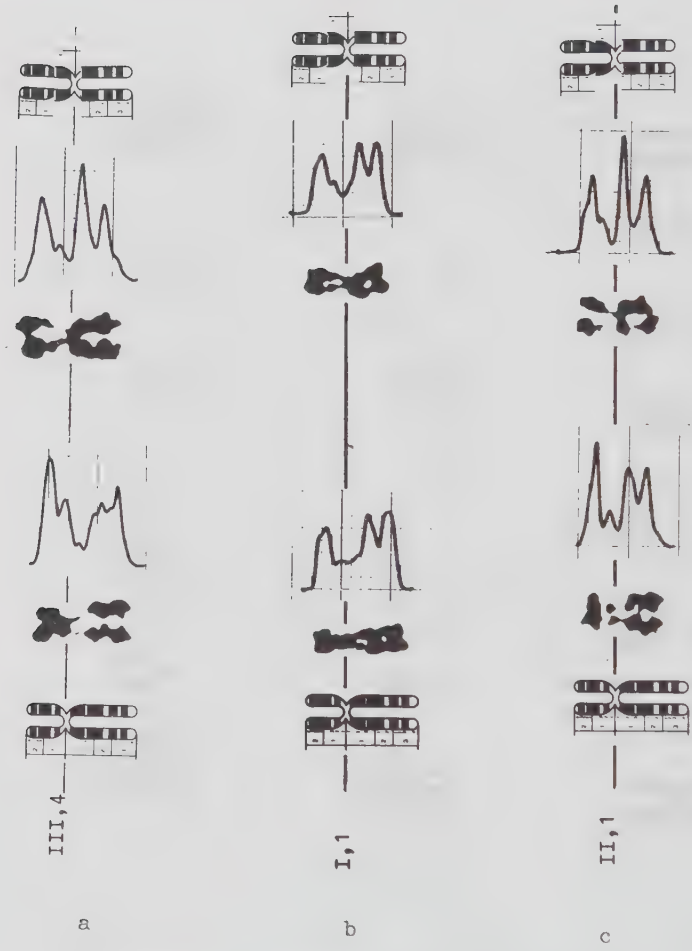


Abb. 13: Personen mit perizentrischer Inversion 9 aus den Familien HEC 300 - 76(a) und HEN 374 - 75(b,c) (Modellchromosom 9, GTG-Banden, densitometrische Kurve)

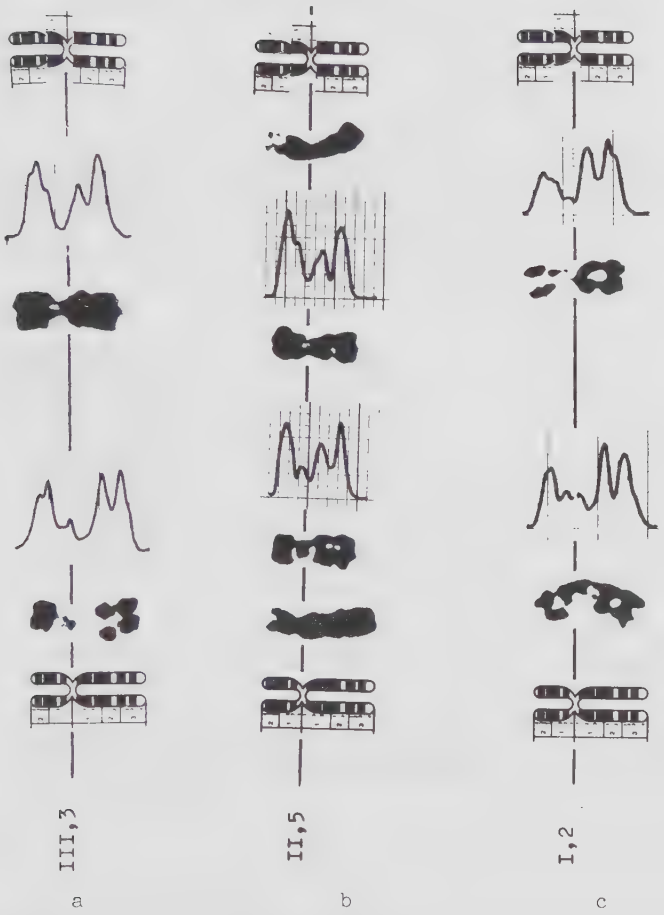


Abb. 14 : Personen mit perizentrischer Inversion 9 aus den Familien HEN 374 - 75(a,b) und HEU 397 - 76(c) (Modellchromosom 9, GTG-Banden, evtl. C-Banden, densitometrische Kurve)

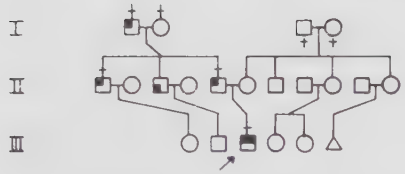
Fortsetzung Tabelle 23 : Verstorbenenregister (HAU 106 - 75)

Stammbaum-nummer	Geburtsdatum	Sterbedatum oder Sterbealter	Todesursache, Bemerkungen
III, 15	12.1930	3 Wochen	Unfall
III 20	-	-	gefallen im 2. Weltkrieg
III, 21	-	-	gefallen im 2. Weltkrieg
IV, 5	-	1,5 Jahre	Lungenentzündung
IV, 6	-	1 Woche	Ileus
IV, 17	-	-	Selbstmord

Tabelle 24: Verstorbenenregister (HEN 374 - 75)

Stammbaum-nummer	Geburtsdatum	Sterbedatum oder Sterbealter	Todesursache, Bemerkungen
I, 3	29.3.1910	1969	fragliche Meningitis
I, 4	14.10.1914	1972	Pneumonie, Herzinsuffizienz

HEN 374 - 75



praenatale Dystrophie, multiple Fehlbildungen, statomotorische u. geistige Retardierung

geistige Retardierung

Abb.15: Stammbaum der Familie HEN 374 - 75

Aufstellung der zytogenetisch untersuchten Personen:

a) I,1 geb. 8.3.1910
Chromosomenanalyse: 46, XY, inv 9
Klinisch: gesund

b) I,2 geb. 16.3.1913
Chromosomenanalyse: 46, XX
Klinisch: gesund

c) II,1 geb. 26.2.1946
Chromosomenanalyse: 46, XY, inv 9
Klinisch: gesund

d) II,5 geb. 22.3.1940

Chromosomenanalyse: 46, XY, inv 9

Klinisch: gesund

e) III,3 geb. 20.4.1975

Chromosomenanalyse: 46, XY, inv 9

Klinisch: Das eher praenatal dystroph wirkende Neugeborene war nach normal verlaufener Schwangerschaft angeblich zum Termin (20.4.1975) geboren worden. Es wurde durch Sectio caesarea wegen drohender intrauteriner Asphyxie entbunden, es wog 2650 g und hatte eine Körperlänge von 50 cm (Apgar-Index 3). Auffällig waren im Alter von 3 Monaten eine weite, leicht vorgewölbte, nicht gespannte, vordere Fontanelle und eine ebenfalls noch offene hintere Fontanelle. Weiterhin fielen auf: eine im Röntgenbild sichtbare, schlechte Verkalkung des knöchernen Schädeldachs, Hypertelorismus mit antimongoloider Lidachse, plumpe Nase, hoher Gaumen, deutliches Zungenbändchen, tief sitzende Ohren, tiefer Haaransatz, kurzer Hals, großer Mamillenabstand, tatzenförmige Hände mit Vierfingerfurche beidseits, Schildthorax, greisenhaftes Gesicht beim Weinen, häutige Syndaktylie der 2. und 3. Zehen rechts, Hydrocele testis et funiculi spermatici beidseits. In der 6. Lebenswoche bestand zusätzlich noch der Verdacht auf ein Vitium cordis congenitum. Im Vordergrund stand außerdem ein Laktasemangel, sowie eine relative Verkürzung der Extremitäten im Verhältnis zum Rumpf mit einer ausgeprägten Muskelhypotonie.
Im Alter von 8 Monaten wurde bei dem Patienten eine Abklärung des Herzbefundes vorgenommen. Im EKG zeigte sich bei einer Sinustachykardie von 190

und Steillagetyp ein normaler Erregungsablauf in den Standardableitungen, während sich in den Brustwandableitungen ein partieller Rechtsschenkelblock, wahrscheinlich ohne pathologische Bedeutung, darstellte. Da keine Anzeichen für eine Herzinsuffizienz vorlagen, wurde auf eine intensivere kardiale Diagnostik zur Abklärung eines angeborenen Herzfehlers verzichtet.
Im weiteren Verlauf konnte bei dem Jungen eine schwere statomotorische und psychische Retardierung festgestellt werden. Außerdem zeigte sich eine überdurchschnittliche Zunahme des Kopfumfangs, der im Alter von knapp 2 Jahren mit 53 cm oberhalb der 90. Perzentile lag. Durch Röntgenaufnahmen konnte die Diagnose Makrozephalus bestätigt werden.
Im Alter von 2 1/2 Jahren war eine erneut durchgeführte Laktose-Belastung ohne pathologische Auffälligkeiten.
Es bestand bei dem Patienten ein Syndromverdacht, ohne daß es allerdings möglich war, die einzelnen Befunde einem bestimmten Syndrom zuzuordnen.

9.5. Familie HEU 397 - 76

Bruchpunkte der Inversion: p11 q13

Anlaß der zytogenetischen Untersuchung:
Probandin mit Lippen-Kiefer-Gaumenspalte und Verdacht auf Herzfehler.

HEU 397-76

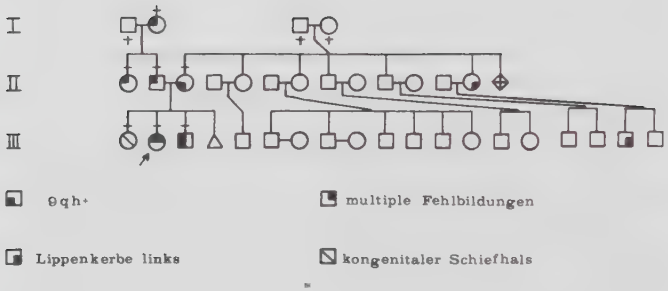


Abb. 16: Stammbaum der Familie HEU 397 - 76

Aufstellung der zytogenetisch untersuchten Personen:

a) I,2 geb. 23.6.1899
Chromosomenanalyse: 46, XX, inv 9
Klinisch: gesund

b) II,1 geb. 13.7.1927
Chromosomenanalyse: 46, XX, inv 9
Klinisch: gesund

c) II,2 geb. 22.3.1939
Chromosomenanalyse: 46, XY, inv 9
Klinisch: gesund

d) II,3 geb. 21.2.1932
Chromosomenanalyse: 46, XX, 9qh+
Klinisch: gesund

e) III,1 geb. 18.6.1957

Chromosomenanalyse: 46, XX

Klinisch: kongenitaler, muskulärer Schiefhals

f) III,2 geb. 12.6.1962

Chromosomenanalyse: 46, XX, inv 9

Klinisch: Die Probandin wurde als 2. Kind gesunder Eltern - Vater ist jetzt wegen chronischer Niereninsuffizienz in Behandlung - zum errechneten Termin (12.6.1962) spontan zu Hause geboren. Das Geburtsgewicht betrug 3250 g. Wegen Trinkschwierigkeiten bei doppelseitiger Lippen-Kiefer-Gaumenspalte wurde sie bis zum 4. Monat auf der Frühgeburtenabteilung aufgezogen und mit mäßiger Dystrophie entlassen.

Bei der Neugeborenen fielen außerdem auf: Hypertelorismus mit mongoloider Lidachsenstellung, sehr breite Nase, sowie Unterkieferhypoplasie, Ferner lag eine Analsphincterstenose vor, die durch Dehnung behandelt wurde. Aufgrund des Auskultationsbefundes wurde der Verdacht auf ein kongenitales Vitium cordis ausgesprochen, das aber bis heute nicht genau abgeklärt werden konnte. Im Alter von 1 Jahr wurde links eine Hüftgelenksdysplasie diagnostiziert und mit Spreizhöschen behandelt. Im Alter von 12 Jahren fand man bei dem Mädchen eine chronische Pyelonephritis, die bereits zu beginnender Schrumpfnierenbildung rechts geführt hatte.

Laut Schilderung der Eltern sei die frühkindliche Entwicklung verzögert verlaufen: freies Laufen war erst mit 17 Monaten, erstes Sprechen mit 2 Jahren möglich.

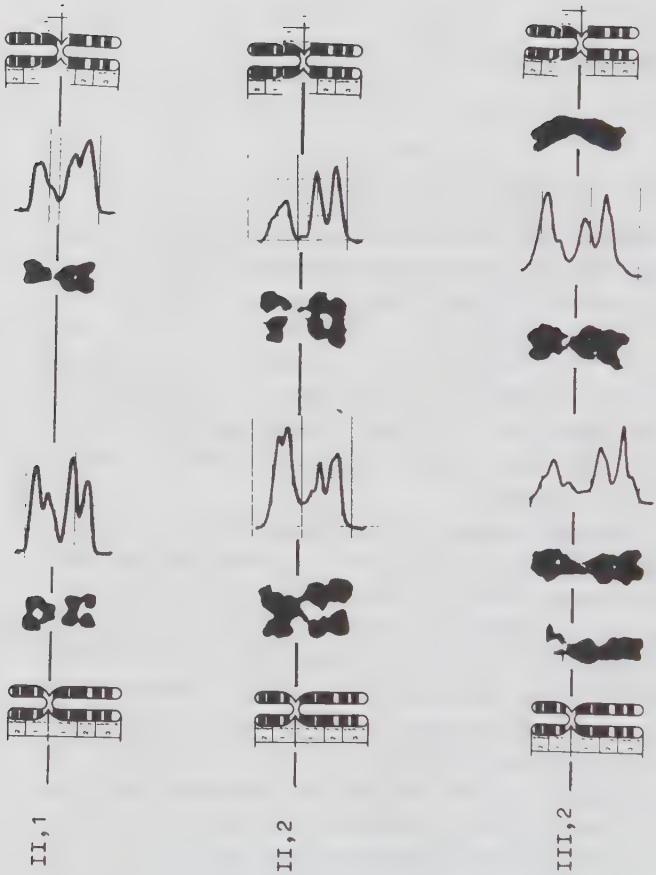


Abb. 17: Personen mit perizentrischer Inversion 9 aus der Familie HEU 397 - 76(Modellchromosom 9, GTG-Banden, evtl. C-Banden, densitometrische Kurve)

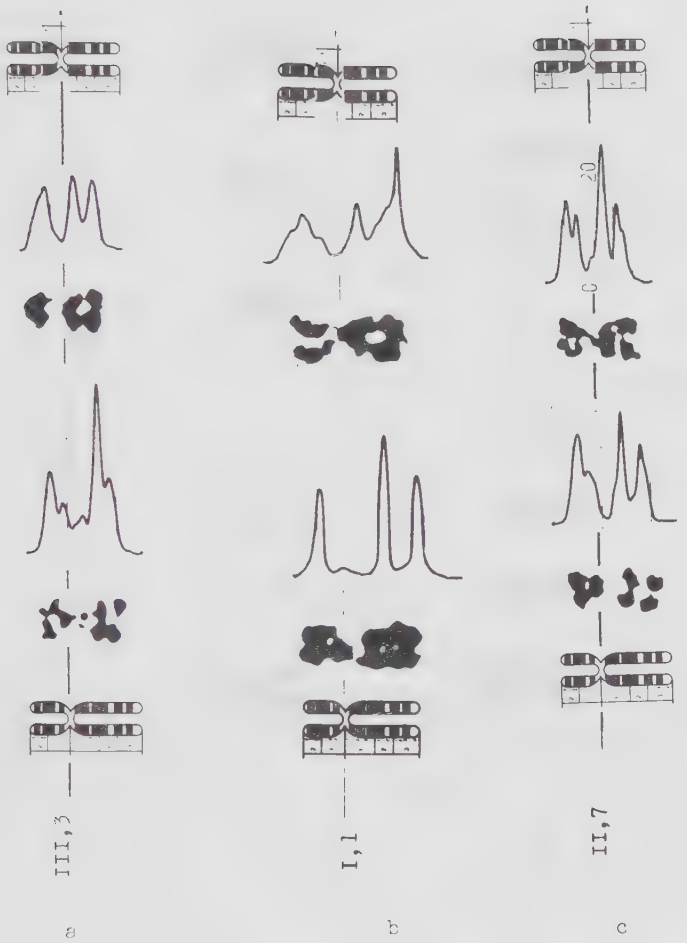


Abb. 18 : Personen mit perizentrischer Inversion 9 aus der Familien : BU 337 - 76(a) und KAP 415 - 75(b,c)
(Modellchromosom 9, GTG-Banden, densitometrische Kurve)

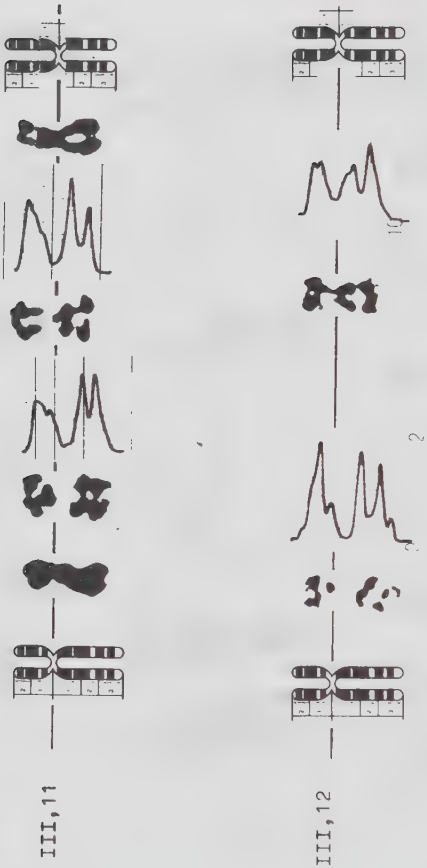


Abb.19 : Personen mit perizentrischer Inversion 9 aus den Familien KAP 415 - 75(a) und MAT 88 - 75(b) (Modellchromosom 9, GTG-Banden, evtl. C-Banden, densitometrische Kurve)

Tabelle 25: Verstorbenenregister (HEU 397 - 76)

Stammbaum-nummer	Geburtsdatum	Sterbedatum oder Sterbealter	Todesursache, Bemerkungen
I, 1	-	61 Jahre	Silikose
I, 3	-	67 Jahre	Apoplex
I, 4	-	72 Jahre	Herzschwäche

Tabelle 26: Verstorbenenregister (KAP 415 - 75)

Stammbaum-nummer	Geburtsdatum	Sterbedatum oder Sterbealter	Todesursache, Bemerkungen
I, 3	-	1.5.1957	Staublunge
II, 11	17.7.1975	27.8.1975	Septische Pyelonephritis bei Cystennieren bds. und Mega-ureter rechts

Im Alter von 13 Jahren waren dann plötzlich 5-6 generalisierte, tonisch-klonische Krampfanfälle mit seitengleichem Befall der Extremitäten und des Gesichts aufgetreten, vergesellschaftet mit Verdrehen der Augen, Zyanose, röchelnder Atmung und Einkoten. Weitere Anfälle konnten in der Folgezeit nicht mehr beobachtet werden. Eine organische Ursache für den Grand-Mal-Status ließ sich nicht feststellen. Eventuell könnten die Krampfanfälle durch eine vorher eingenommene Überdosis von Nogramtabletten ausgelöst worden sein; eine weitere Erklärungsmöglichkeit wäre eine cerebrale Mißbildung.
Die Lippen-Kiefer-Gaumenspalte wurde in der Zwischenzeit in mehreren Sitzungen operativ verschlossen.

g) III,3 geb. 5.12.1967

Chromosomenanalyse: 46, XY, inv 9, 9qh+ des homologen

Klinisch: gesund

9.6. Familie KAP 415 - 75

Bruchpunkte der Inversion: p11 q13

Anlaß der zytogenetischen Untersuchung:
Frühgeburt mit facialen Dysmorphien und anderen Fehlbildungen.

KAP 415-75

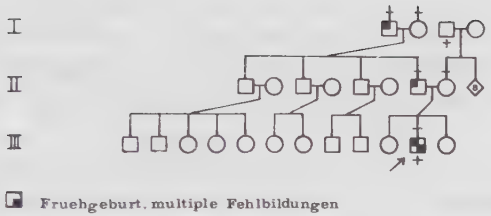


Abb. 20: Stammbaum der Familie KAP 415 - 75

Aufstellung der zytogenetisch untersuchten Personen:

a) I,1 geb. 13.5.1912
Chromosomenanalyse: 46, XY, inv 9
Klinisch: gesund

b) I,2 geb. 16.12.1913
Chromosomenanalyse: 46, XX
Klinisch: gesund

c) II,7 geb. 9.7.1941
Chromosomenanalyse: 46, XY, inv 9
Klinisch: gesund

d) II,8 geb. 18.4.1942
Chromosomenanalyse: 46, XX
Klinisch: gesund

e) III,11 geb. 17.7.1975 gest. 27.8.1975

Chromosomenanalyse: 46, XY, inv 9

Klinisch: Von der Schwangerschaft sind keine Besonderheiten bekannt. Der Proband wurde angeblich 3 Wochen vor dem errechneten Termin spontan geboren (17.7.1975). Die Geburt dauerte ca. 2 1/2 Std., das Geburtsgewicht betrug 2800 g, die Körperlänge 51 cm, der Apgar hatte einen Wert von 10 direkt nach der Geburt.
Zur Oedemausschwemmung wurde das Neugeborene mit Effortil behandelt. Es stellte sich daher die Frage, ob nicht doch eine Mangelgeburt vorlag.
Das Äußere des Jungen wies einige Auffälligkeiten auf: Mikrognathie, antimongoloide Lidspalte, tiefsitzende Ohrenmuscheln, hoher Gaumen, auffallende Haargrenzen, kurzer, faltiger Hals, Vierfingerfurche links, Maldescensus beidseits.
Das Neugeborene gedieh nicht richtig und wurde zur Aufzucht stationär aufgenommen. Der Zustand des Jungen verschlechterte sich jedoch zunehmend, sodaß er auf die Intensivstation verlegt werden mußte. Bier bot er das Bild einer toxischen Sepsis mit Schock, paralytischem Ileus und Thrombozytensturz. Schwere, generalisierte Oedeme traten ebenfalls auf, die auf Mißbildungen der ableitenden Harnwege zurückgeführt wurden. Trotz intensiver Therapie verschlechterte sich der Zustand weiter. Das Neugeborene bekam am Aufnahmetag (22.8.1975) einen Atemstillstand und mußte nasotracheal intubiert werden.

Zur Beseitigung des Harnabflußhindernisses wurde auf der linken Seite eine Ureterostomie durchgeführt, die jedoch keine Verbesserung der Ausscheidung bewirkte. Der Proband bekam dann zusätzlich einen Aszites, der eine zweimalige Punktion erforderlich machte. Während dieser Zeit krampfte

der Junge mehrfach. Die tonischen Krämpfe wurden auf ein Hirnödem infolge der generalisierten, sehr schweren toxischen Oedeme zurückgeführt. Am 27.8.75 verstarb der Junge schließlich im Herzversagen. Bei der Obduktion ergaben sich folgende Befunde: Erhebliche, eitrige Meningoenzephalitis, Hirnoedem; chronisch aszendierende Pyelonephritis bei beidseitigen Cystennieren und Megaureter rechts; haemorrhagische Diathese mit Schleimhautblutungen der Colon- und Harnblasenschleimhäute; paralytischer Ileus mit erheblicher Luftüberblähung der jejunalen Darmschlingen, Hepatosplenomegalie bei erheblich toxisch geschädigter Leber. Der Tod wurde auf ein Versagen, überwiegend des rechten Herzens, zurückgeführt.

9.7. - Familie MAT 88 - 75

Bruchpunkte der Inversion: p13 q13

Anlaß der zytogenetischen Untersuchung:

Proband fragt nach Krankheitsrisiko für eigene Kinder, da eine Schwester einen Kleinwuchs und eine primäre Amenorrhoe aufweist. Zusätzlich ist noch eine ebenfalls kleinwüchsige Cousine väterlicherseits vorhanden.

Aufstellung der zytogenetisch untersuchten Personen:

a) III,9 geb. 27.11.1947

Chromosomenanalyse: 46, XY

Klinisch: gesund

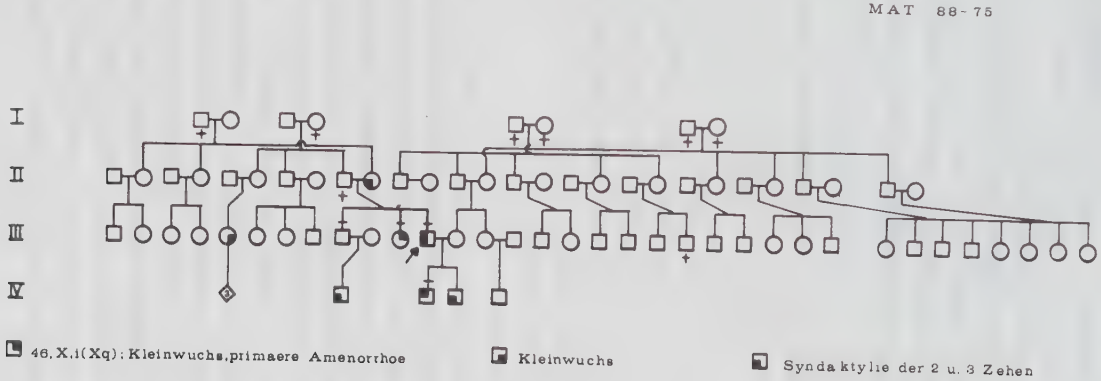


Abb. 21: Stammbaum der Familie MAT 88 - 75

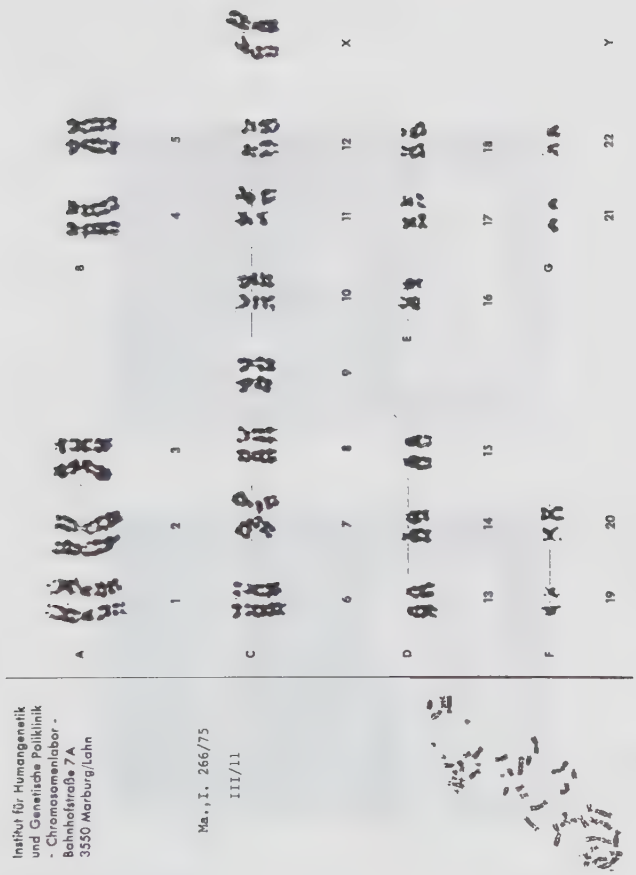


Abb. 22: Karyogramm von III, 11
Befund: 46,X,i (Xq)

b) III,11 geb. 28.11.1950

Chromosomenanalyse: 46, X,i (Xq)

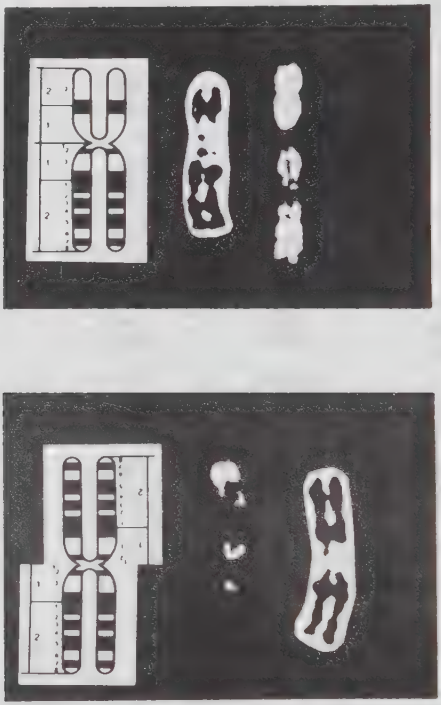


Abb.23 : III,11; normales X Chromosom und Isochromosom X für den langen Arm

Klinisch: Patientin wurde am 28.11.1950 angeblich zum Termin geboren, sie soll aber sehr klein gewesen sein. Im Kindergarten fiel auf, daß sie immer die kleinste gewesen ist; sie hat erst mit 6 Jahren

Sprechen gelernt; vorher hätten Hörstörungen bestanden, die durch eine Polypenentfernung behoben worden seien.
Bis 1966 erfolgte weder eine Brustentwicklung, noch war eine Menstruation aufgetreten. Die Patientin hat deswegen seit 1966 eine hormonelle Substitutionstherapie mit Ovanon erhalten. Danach trat eine regelrechte Blutung auf und es war eine deutliche Brustentwicklung zu bemerken.
Bei der Untersuchung anläßlich der Chromosomenanalyse 1975 wurde folgender Befund erhoben: Die Patientin machte einen aufgeweckten, voll orientierten Eindruck. Größe 1,35 m, Gewicht 49,5 kg, Spann 1,33 m, Brustumfang unterhalb der Mammae 79 cm. Kopf normal konfiguriert, Hals unauffällig, Nacken-Haaransatz unauffällig, Hinweise für ein Pterygium colli liegen nicht vor. Thorax ist breit, Mammae deutlich entwickelt, Abdomen unauffällig, Extremitäten frei beweglich. Zusätzlich finden sich einige, mäßig stark pigmentierte Naevi im Gesicht.

c) III,12 geb. 6.4.1949

Chromosomenanalyse: 46, XY, inv 9

Klinisch: Syndaktylie der 2. und 3. Zehen beidseits

d) IV,3 geb. 21.1.1969

Chromosomenanalyse: 46, XY, inv 9

Klinisch: gesund

Anmerkung: Leider war es nicht möglich, auch noch die Personen II,10 und IV,4 chromosomal zu untersuchen, da die Familie auf mehrfaches Anfragen nicht mehr reagierte und damit eine weitere Zusammenarbeit unmöglich wurde.

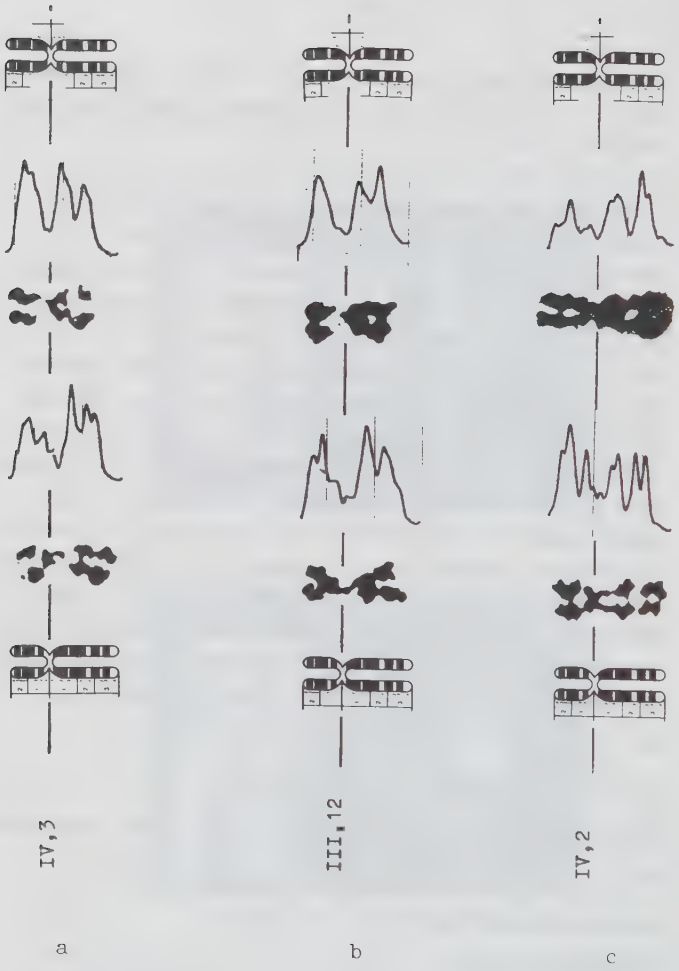


Abb. 24: Personen mit perizentrischer Inversion 9 aus den Familien MAT 88 - 75(a) und MUE 9 - 75(b,c) (Modellchromosom 9, GTG-Banden, densitometrische Kurve)

9.8. Familie MUE 9 - 75

Bruchpunkte der Inversion: p13 q13

Anlaß der zytogenetischen Untersuchung:
Probandin mit multiplen Fehlbildungen

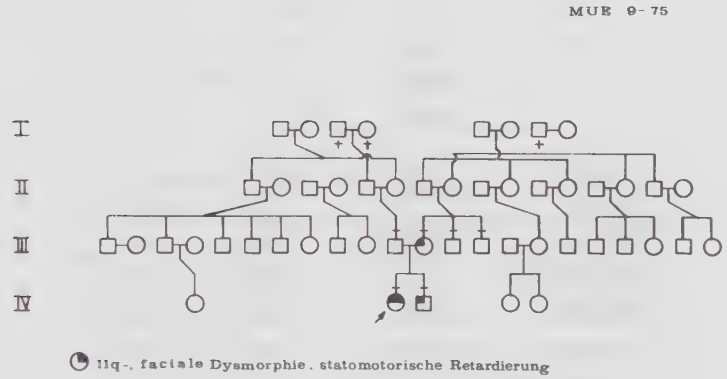


Abb. 25 : Stammbaum der Familie MUE 9 - 75

Aufstellung der zytogenetisch untersuchten Personen:

a) III,11 geb. 11.8.1951
Chromosomenanalyse: 46, XY
Klinisch: gesund

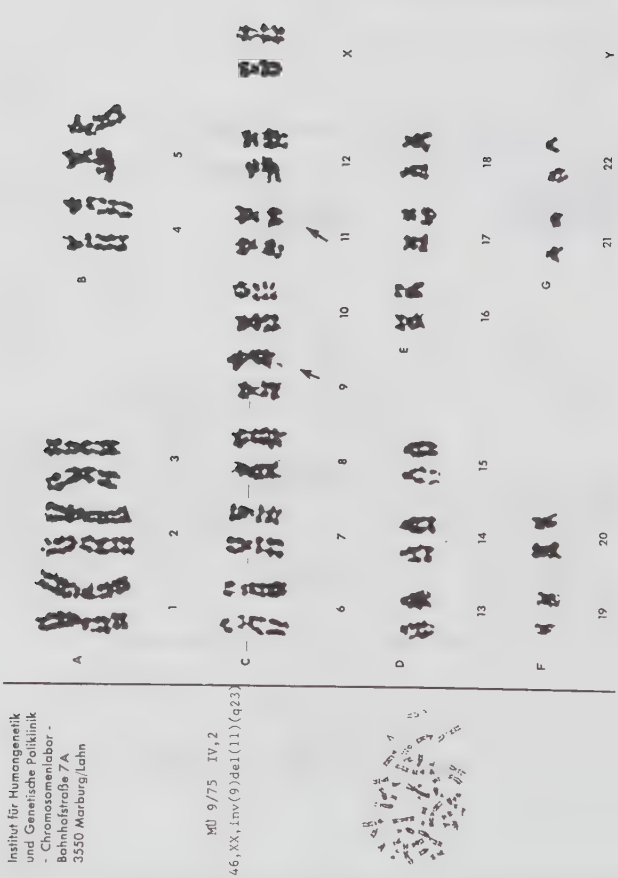


Abb. 26: Karyogramm von IV,2

Befund: 46,XX,inv(9)del(11)(q23)

b) III,12 geb. 24.8.1953

Chromosomenanalyse: 46, XX, inv 9

Klinisch: gesund

c) III,13 geb. 4.4.1957

Chromosomenanalyse: 46, XY

Klinisch: gesund

d) III,14 geb. 2.3.1962

Chromosomenanalyse: 46, XY

Klinisch: gesund

e) IV,2 geb. 23.3.1974

Chromosomenanalyse: 46, XX, del 11, inv 9

Klinisch: Im Verlauf der Schwangerschaft waren im 2., 3. und 5. Monat Blutungen aufgetreten, die durch medikamentöse Therapie zum Stillstand gebracht werden konnten. Die Geburt fand nach Geburtseinleitung mittels Wehentropf am errechneten Termin (23.3.1974) statt. Das Geburtsgewicht betrug 2750 g, die Körperlänge 53 cm. Das Neugeborene sei eine kurze Zeit zunächst blau gewesen und hat deswegen ca. 1 Stunde unter dem Sauerstoffzelt gelegen. Danach war die Spontanatmung ausreichend. Bei der Geburt fielen folgende Dysplasien im Kopfbereich auf: Kielstein, Abplattung der rechten Hinterhauptsfläche und der linken Gesichtshälfte, gegeneinander abgewinkelte Orbitaeingangsebenen mit Strabismus divergens und Kopfschiefhaltung beim Fixieren, Hypertelorismus mit mongoloider Lidachsenstellung, Iris- und Aderhautkolobom, eingezogene Nasenwurzel, kurzer Nasenrücken, leicht dysplastische, tiefsitzende Ohrenmuscheln, schma-

les Lippenrot, besonders der Oberlippe, hoher Gaumen. Weiterhin fiel eine Zygodaktylie der 2. Zehen an beiden Füßen auf. Außerdem war bei Geburt eine generalisierte Muskelhypotonie vorhanden, die durch krankengymnastische Behandlung gebessert werden konnte.
Im weiteren Verlauf zeigte sich, daß die statomotorische Entwicklung nur mäßiggradig verzögert war. Im Alter von 9 Monaten lag die Körpergröße mit 66 cm unterhalb der 5. Perzentile, ebenso der Kopfumfang (43 cm), sodaß man den Säugling als kleinwüchsig bezeichnen kann. Mit 3 Jahren konnte das Mädchen immer noch nicht sprechen, war aber durchaus in der Lage, mit den Altersgenossen zu spielen.

f) IV,3 geb. 18.1.1977

Chromosomenanalyse: 46, XY, inv 9

Klinisch: gesund

Anmerkung: Wegen fehlender Kooperativität war es leider nicht möglich, eine Chromosomenanalyse bei den Personen II,7 und II,8 durchzuführen.

9.9. Familie PFE 336 - 75

Bruchpunkte der Inversion: p11 q13

Anlaß der zytogenetischen Untersuchung:
Probandin mit klinischem Verdacht auf Kuhmilchintoleranz und M. Down

PFE 336 75

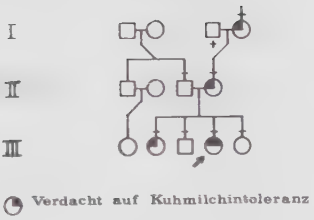


Abb. 27: Stammbaum der Familie PFE 336 - 75

Aufstellung der zytogenetisch untersuchten Personen:

a) I,4 geb. 21.12.1920
Chromosomenanalyse: 46, XX, inv 9
Klinisch: gesund

b) II,3 geb. 28.8.1940
Chromosomenanalyse: 46, XY
Klinisch: gesund

c) II,4 geb. 13.9.1941
Chromosomenanalyse: 46, XX, inv 9
Klinisch: gesund

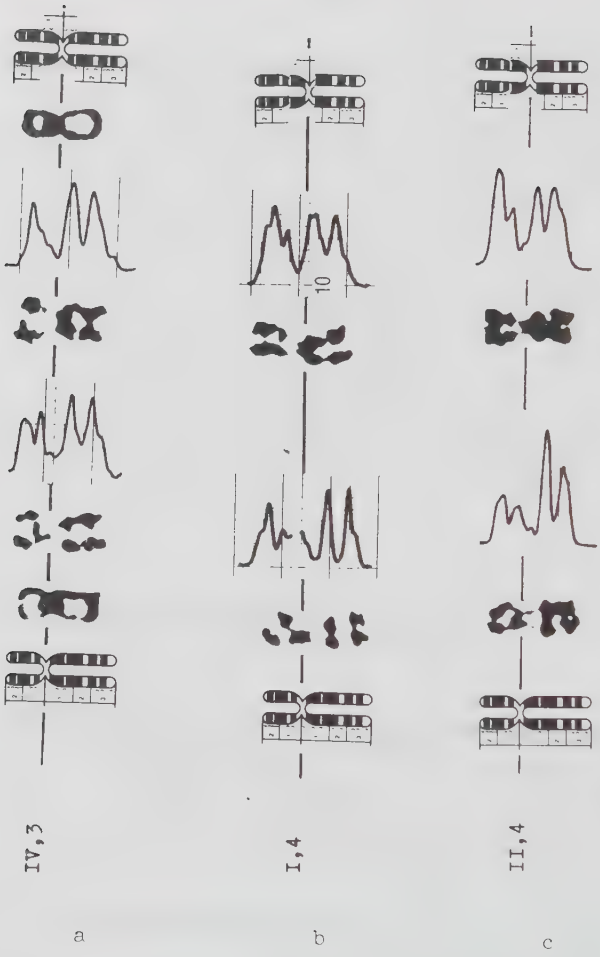


Abb. 28: Personen mit perizentrischer Inversion 9 aus den Familien MUE 9 - 75(a) und PFE 336 - 75(b,c) (Modellchromosom 9, GTG-Banden, evtl. C-Banden, densitometrische Kurve)

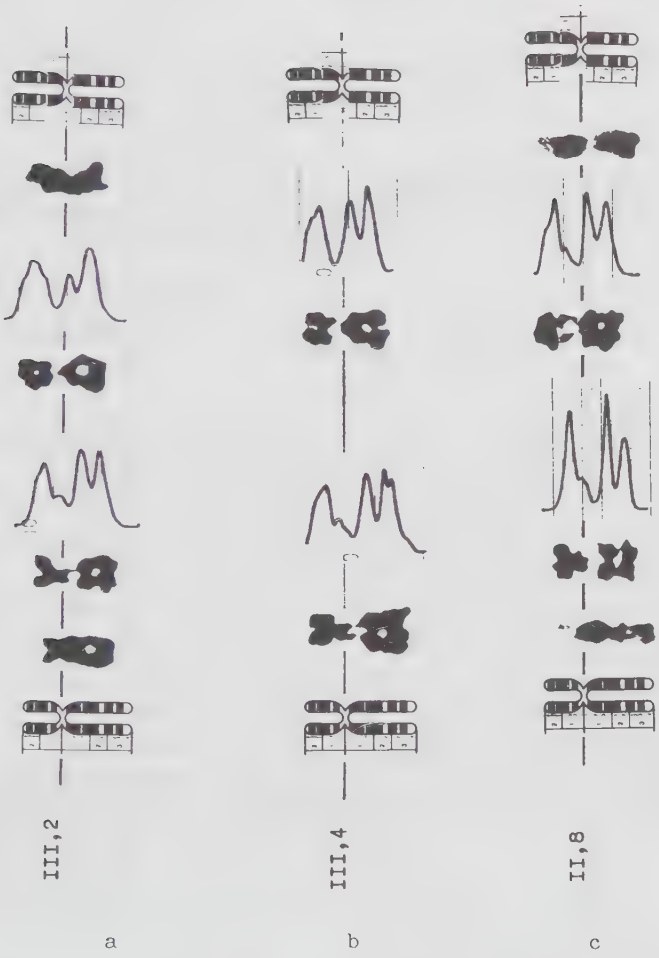


Abb. 29 : Personen mit perizentrischer Inversion 9 aus den Familien PFE 336 - 75(a,b) und RIN 46 - 76(c) (Modellchromosom 9, GTG-Banden, evtl. C-Banden, densitometrische Kurve)

Tabelle 27: Verstorbenenregister (MAT 88 - 75)

Stammbaum-nummer	Geburtsdatum	Sterbedatum oder Sterbealter	Todesursache, Bemerkungen
I, 1	3.7.1896	1945	verschollen
I, 4	18.12.1885	5.2.1963	Magenkarzinom
I, 5	14.1.1897	1941	gefallen
I, 6	1904	1962	Leberkarzinom
I, 7	28.3.1964	15.12.1964	Herzschwäche
I, 8	18.7.1889	20.2.1961	Darmkarzinom
II, 9	27.9.1919	-	unbekannt
III, 21	-	-	unbekannt

Tabelle 28: Verstorbenenregister (MUE 9 - 75)

Stammbaum-nummer	Geburtsdatum	Sterbedatum oder Sterbealter	Todesursache, Bemerkungen
I, 3	-	-	unbekannt
I, 4	-	-	unbekannt
I, 7	-	1945	vermißt im 2. Weltkrieg

Tabelle 29: Verstorbenenregister (PFE 336 - 75)

Stammbaum-nummer	Geburtsdatum	Sterbedatum oder Sterbealter	Todesursache, Bemerkungen
I, 3	-	-	gefallen

d) III,2 geb. 7.6.1972

Chromosomenanalyse: 46, XX, inv 9

Klinisch: gesund

e) III,3 geb. 20.10.1973

Chromosomenanalyse: 46, XY

Klinisch: gesund

f) III,4 geb. 21.3.1975

Chromosomenanalyse: 46, XX, inv 9

Klinisch: Probandin wurde zum errechneten Termin (21.3.1975) geboren, der Schwangerschaftsverlauf war unauffällig. Geburtsgewicht und Körperlänge entsprachen der Norm. Klinisch fiel bei der Neugeborenen eine Unverträglichkeit von Kuhmilch auf, die eine Umstellung der Nahrung erforderlich machte. Die Probandin entwickelte sich daraufhin normal und wurde nach ca. 6 Monaten wieder auf Normalkost umgestellt. Kurz nach der Geburt bestand zusätzlich der klinische Verdacht auf M. Down, der sich in der Chromosomenanalyse jedoch nicht bestätigte.

g) III,5 geb. 30.6.1976

Chromosomenanalyse: 46, XX

Klinisch: gesund

9.10. Familie RIN 46 - 76

Bruchpunkte der Inversion: p11 q13

Anlaß der zytogenetischen Untersuchung:

Amniozentese wegen fetaler Bradykardie und dem Ultraschallverdacht einer thorakalen Mißbildung

RIN 46-76

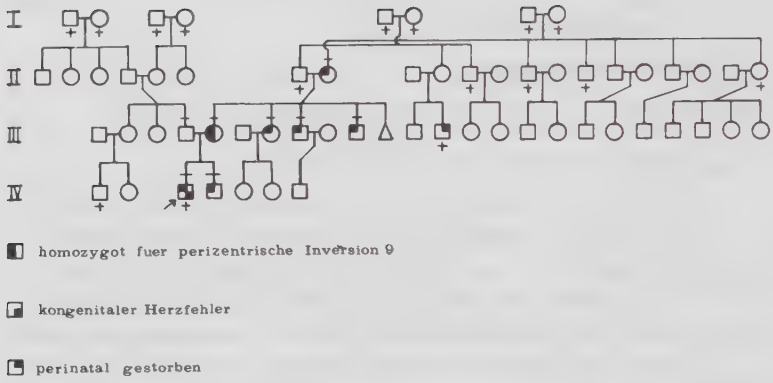


Abb. 30: Stammbaum der Familie RIN 46 - 76
Bei IV,4 handelt es sich um eine Totgeburt

Aufstellung der zytogenetisch untersuchten Personen:

a) II,8 geb. 30.4.1921
Chromosomenanalyse: 46, XX, inv 9
Klinisch: gesund

b) III,4 geb. 16.5.1948
Chromosomenanalyse: 46, XY
Klinisch: gesund

c) III,5 geb. 27.11.1947

Chromosomenanalyse: 46, XX, inv 9, inv 9

Klinisch: gesund

d) III,7 geb. 22.12.1948

Chromosomenanalyse: 47, XX, inv 9

Klinisch: gesund

e) III,8 geb. 6.3.1950

Chromosomenanalyse: 46, XY, inv 9

Klinisch: gesund

f) III,10 geb. 1.4.1953

Chromosomenanalyse: 46, XY, inv 9

Klinisch: gesund

g) IV,3 geb. 10.3.1976 gest. 29.9.1976

Chromosomenanalyse: 46, XY, inv 9

Klinisch: Während der Schwangerschaft fiel eine kindliche Bradykardie (40-60/min) auf, die sicher seit der 31. Schwangerschaftswoche bekannt war. Ansonsten war der Schwangerschaftsverlauf bis auf eine fragliche Nierenkolik ohne Besonderheiten. In der 38. Schwangerschaftswoche war bei dem Feten erstmalig ein deutliches systolisches Geräusch durch die mütterlichen Bauchdecken hörbar. Laut Phonokardiogramm handelte es sich um ein spindelförmiges, protomesosystolisches Geräusch ohne sichere Spaltung der Herztöne. In der 39. Schwangerschaftswoche wurde die Geburt am 10.3.1976 eingeleitet. Die Geburt dauerte insgesamt 3 1/2 Stunden,und es kam zur Spontangeburt eines lebensfrischen, reifen, männlichen Neugeborenen mit den Apgarwerten 9/9/9 (Punktabzug wegen Bradykardie). Das Geburtsgewicht betrug 2820 g, die Kör-

perlänge 50 cm. Durch ein EKG konnte ein kompletter AV-Block bei dem Neugeborenen festgestellt werden. Die Herzfrequenz lag zwischen 42 und 56 Schlägen/min. Im Alter von 4 Monaten wurde dem Säugling ein Herzschrittmacher implantiert. Die klinische Diagnose lautete Vorhofseptumdefekt und Pulmonalstenose (evtl. dsyplastische Pulmonalklappe). Kurz nach der Entlassung aus dem Krankenhaus erkrankte der Junge an einer Pneumonie und mußte deswegen wieder stationär behandelt werden. Weiterhin litt er an einer Dyspepsie und einer Windeldermatitis. Nach erfolgreicher Therapie wurde der Säugling wieder entlassen, mußte jedoch bald wieder aufgenommen werden, da er Fieber bis 39,3° C bekam, die Nahrung verweigerte und erbrach. Der mittlerweile 5 Monate alte Säugling befand sich in schlechtem Allgemeinzustand. Klinisch fand sich ein Infekt der oberen Luftwege. Trotz intensiver Bemühungen verschlechterte sich der Zustand zunehmend. Gegen Abend des Aufnahmetages kam es zum irreversiblen Herzkreislaufversagen. Bei der Sektion fand sich ein pfenniggroßer Vorhofseptumdefekt, aber keine Pulmonalstenose, jedoch eine ektatische Pulmonalarterie. Der rechte Ventrikel war hypertrophiert und dilatiert. Es fand sich in diesem Bereich eine mäßige Endokardfibrose. Außerdem bestanden chronische und akute Stauungszeichen vor dem rechten Herzen. Es zeigten sich zusätzlich Infektzeichen im Bereich der oberen Luftwege.

h) IV,4 Totgeburt am 7.11.1977

Chromosomenanalyse: 46, XY, inv 9

Klinisch: In der 18. Schwangerschaftswoche wurde am 7.6.1977 eine Amniozentese durchgeführt. Ab

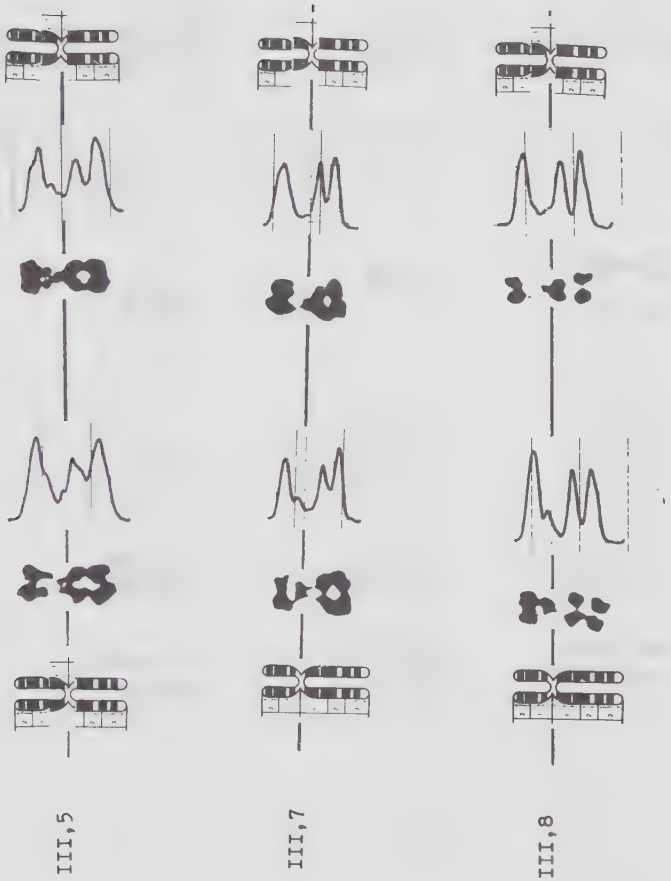


Abb. 31 : Personen mit perizentrischer Inversion 9 aus der Familie RIN 46 - 76 (Modellchromosom 9, GTG-Banden, densitometrische Kurve)

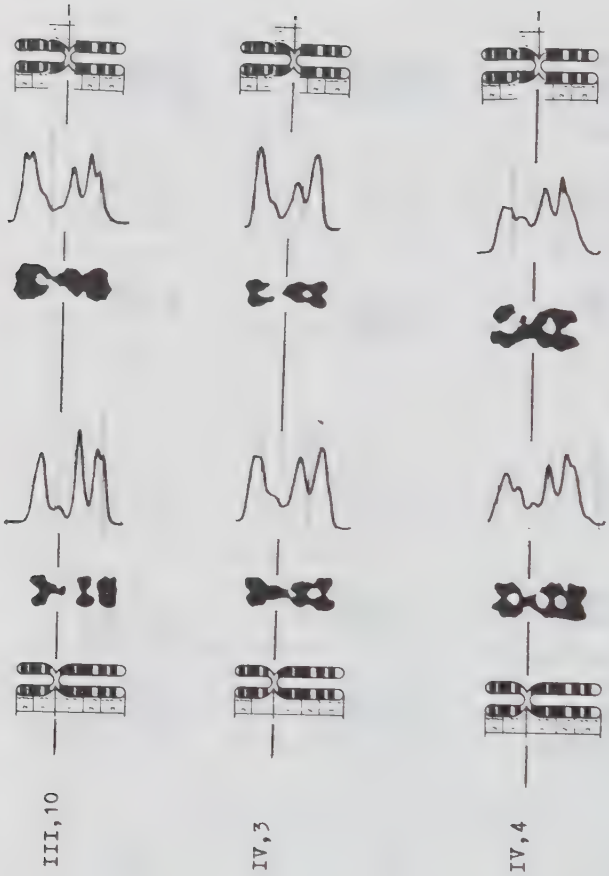


Abb. 32 : Personen mit perizentrischer Inversion 9 aus der Familie RIN 46 - 76 (Modellchromosom 9, GTG-Banden, densitometrische Kurve)

Tabelle 30: Verstorbenenregister (RIN 46 - 76)

Stammbaum-nummer	Geburtsdatum	Sterbedatum oder Sterbealter	Todesursache, Bemerkungen
I, 1	-	-	unbekannt
I, 2	-	-	unbekannt
I, 3	-	-	unbekannt
I, 4	-	-	unbekannt
I, 5	-	84 Jahre	Altersschwäche
I, 6	-	70 Jahre	Hirnschlag
I, 7	-	69 Jahre	Diabetes (Todesursache?)
I, 8	-	55 Jahre	Herzbeschwerden
II, 11	-	33 Jahre	Rheuma
II, 13	20.10.1918	-	gefallen
II, 15	28.12.1919	-	gefallen
II, 21	2.8.1912	-	Karzinom
III, 12	-	-	bei Geburt verstorben
IV, 1	-	-	Zwerchfellhernie (Todesursache?)
IV, 3	10.3.1976	29.9.1976	Kreislaufversagen; kongenitales Vitium cordis: Vorhofseptumdefekt; Schrittmacher bei komplettem A-V Block

1.9.1977 konnte eine fetale Bradykardie festgestellt werden. Am 7.11.1977 kam es zum intrauterinen Fruchttod. Der Fetus wurde spontan ausgestoßen (Geburtsgewicht 2020 g, Geburtslänge 48 cm). Bei der Obduktion fand sich ein offenes Foramen ovale sowie eine Hypertrophie beider Ventrikel.

9.11. Familie SAL 167 - 76

Bruchpunkte der Inversion: p11 q13

Anlaß der zytogenetischen Untersuchung:
Proband mit schwerem, frühkindlichen Hirnschaden; die Eltern fragen nach dem Wiederholungsrisiko bei weiteren Schwangerschaften

Abb. 33: Proband IV,4

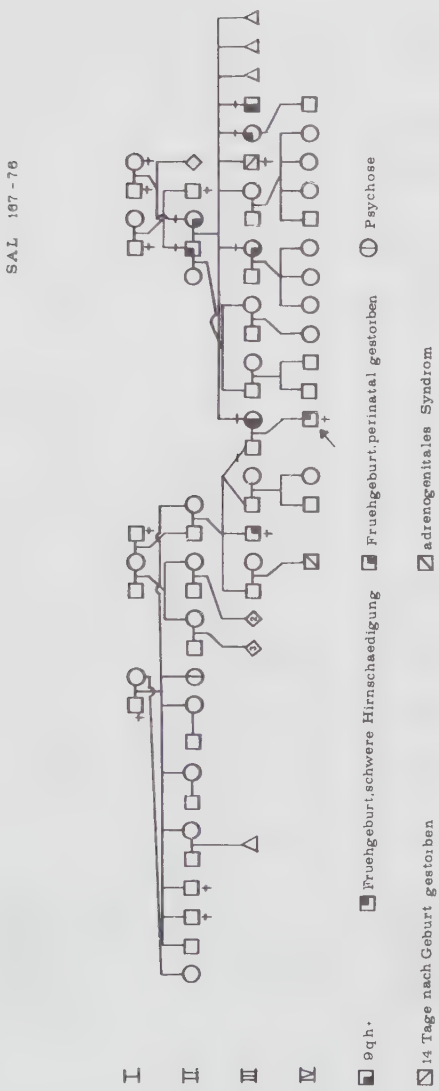


Abb. 34 Stammbaum der Familie SAL 167 - 76

Aufstellung der zytogenetisch untersuchten Personen:

a) II,19 geb. 7.1.1920
Chromosomenanalyse: 46, XY, inv 9
Klinisch: gesund

b) II,20 geb. 22.6.1921
Chromosomenanalyse: 46, XX, 9qh+
Klinisch: gesund

c) III,9 geb. 13.7.1944
Chromosomenanalyse: 46, XY
Klinisch: gesund

d) III,10 geb. 19.4.1950
Chromosomenanalyse: 46, XX, inv 9, 9qh+ des homologen
Klinisch: gesund

e) III,16
Chromosomenanalyse: 46, XX, 9qh+
Klinisch: gesund

f) III,20 geb. 29.1.1956
Chromosomenanalyse: 46, XX, inv 9
Klinisch: gesund

g) III,21 geb. 30.1.1960
Chromosomenanalyse: 46, XY, inv 9, 9qh+ des homologen
Klinisch: gesund

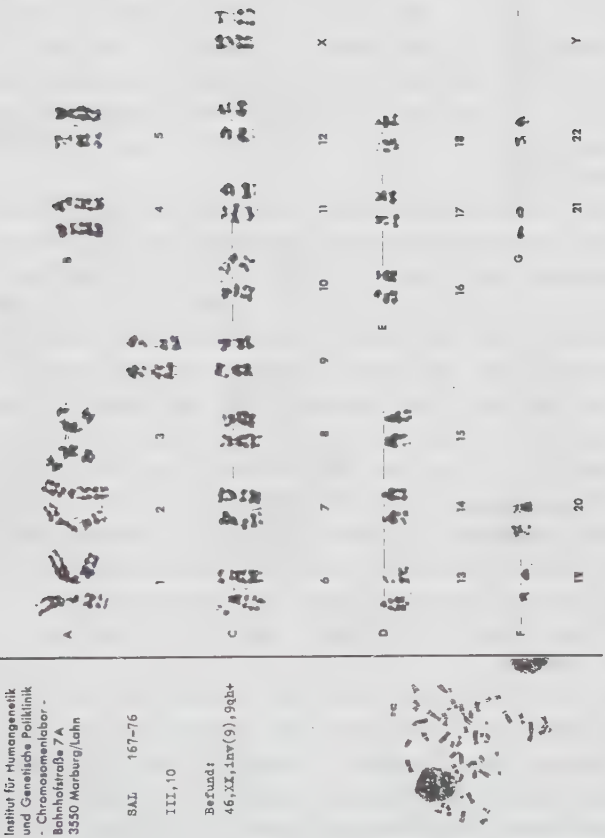


Abb. 35: Karyogramm von III,10

Befund: 46,XX,inv(9),9qh+

Fallbeschreibung des Probanden (IV,4)

geb. 19.7.1972 gest. 28.10.1974

Eine Chromosomenanalyse konnte leider nicht durchgeführt werden. Der Patient wurde als 1. Kind der Eltern mit einem Gewicht von 1800 g, angeblich um 14 Tage vor dem errechneten Termin,durch Sturzgeburt geboren (19.7. 1972). Das Verhalten des Neugeborenen war von Anfang an auffällig: es habe sich stets steif gemacht, habe den Kopf nie halten können und sei häufig schreckartig zusammengezuckt.
Im Alter von 6 Monaten fand sich bei der Untersuchung ein häufiger einschießender Opisthotonus mit Extensionsspasmus der unteren Extremitäten bei angedeuteter Überkreuzung, daneben bestanden athetoide Hyperkinesen mit Beteiligung des Kopfes ohne sichere Seitenbetonung. Es bestand eine deutliche Tetraspastik mit gesteigerten und verbreiterten Eigenreflexen bei beidseitigem Spontanbabinski. Außerdem fand sich eine extreme Abduktionsbehinderung der Hüftgelenke. Das EEG zeigte einen Krampffokus links praecentro-parietal mit nur geringer perifokaler Ausbreitung. Das Pneumencephalogramm zeigte den Befund eines deutlichen Hydrocephalus internus. Untersuchungen auf Toxoplasmose, Listeriose, Lues, Zytomegalie und Röteln ergaben negative Befunde.
In der weiteren Entwicklung des Kindes zeigte sich zunehmend eine schwere geistige und körperliche Retardierung. Diese schwere, frühkindliche Hirnschädigung dürfte wahrscheinlich auf eine Placentainsuffizienz während der Schwangerschaft zurückzuführen sein, bei der eventuell noch ein ungünstiger Sitz der Placenta vorgelegen haben könnte. Diese Erklärung erscheint wahrscheinlich aufgrund der starken Ödeme während der Schwangerschaft bei der

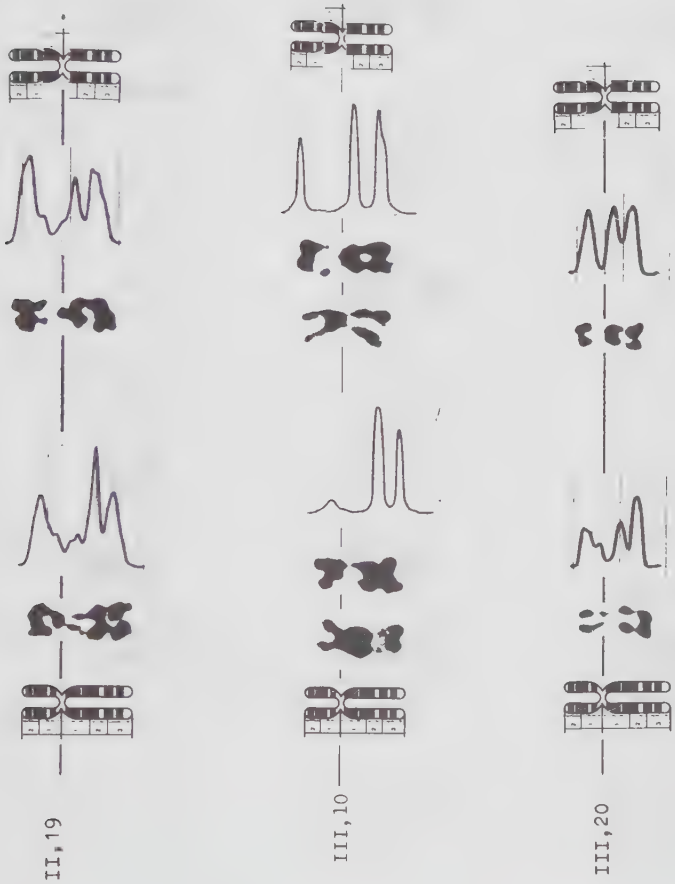


Abb. 36 : Personen mit perizentrischer Inversion 9 aus der Familie SAL 167 - 76 (Modellchromosom 9, GTG-Banden, evtl. C-Banden, densitometrische Kurve)

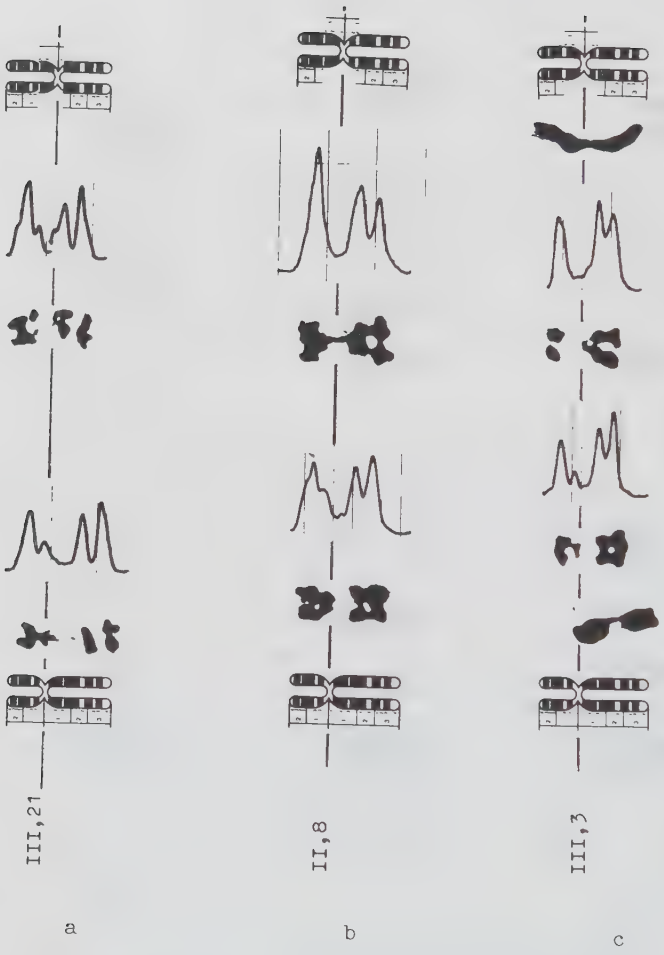


Abb. 37: Personen mit perizentrischer Inversion 9 aus den Familien SAL 167 - 76(a) und SCH 35 - 77(b,c) (Modellchromosom 9, GTG-Banden, evtl. C-Banden, densitometrische Kurve)

Tabelle 31: Verstorbenenregister (SAL 167 - 76)

Stammbaum-nummer	Geburtsdatum	Sterbedatum oder Sterbealter	Todesursache, Bemerkungen
I, 1	-	-	unbekannt
I, 5	-	50 Jahre	unbekannt
I, 6	-	80 Jahre	unbekannt
I, 8	-	85 Jahre	unbekannt
I, 9	-	60 Jahre	unbekannt
II, 3	-	-	gefallen
II, 4	-	-	gefallen
II 21	-	-	gefallen
III, 6	-	-	Frühgeburt, 30 Minuten nach Geburt gestorben
III, 19	-	-	14 Tage nach Geburt gestorben
IV, 4	19.7.1972	28.10.1974	perinatal erworbene Cerebralparese mit Krampfleiden, spastische Tetraplegie, Hydrozephalus internus, apallisches Syndrom

Tabelle 32: Verstorbenenregister (SCH 35 - 77)

Stammbaum-nummer	Geburtsdatum	Sterbedatum oder Sterbealter	Todesursache, Bemerkungen
I, 1	14.3.1890	16.8.1966	unbekannt
I, 4	29.4.1901	11.4.1976	unbekannt

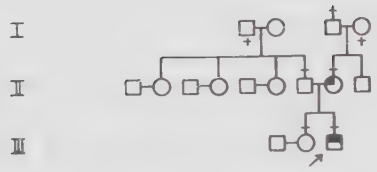
Mutter und der Proteinurie sowie der relativ lebhaften Wehentätigkeit in den letzten 6 Wochen vor der Geburt.
Am 20.10.74 wurde der Junge hochfiebernd mit starken Dehydratationszeichen stationär aufgenommen. Am selben Tag kam es plötzlich zum Herzstillstand, das Kind konnte jedoch reanimiert werden. Im akuten Geschehen bot das Kleinkind neurologisch das Bild eines apallischen Syndroms. Der Patient starb schließlich am 28.10.1974.
Bei der Obduktion wurden frühkindliche Großhirnmarkschäden nach Art einer hypoxischen Leukoencephalopathie und ältere Kleinhirnnekrosen diagnostiziert. Dieses Bild war überlagert von frischen Kleinhirnschäden und Hypoxie der Großhirnrinde.

9.12. Familie SCH 35 - 77

Bruchpunkte der Inversion: p13 q13

Anlaß der zytogenetischen Untersuchung:
Abklärung eines frühkindlichen Hirnschadens bei einem 10-jährigen Jungen

SCH 35-77



leichte fruehkindliche Hirnschaedigung

Abb. 38: Stammbaum der Familie SCH 35 - 77

Aufstellung der zytogenetisch untersuchten Personen:

a) I,3 geb. 29.8.1896
Chromosomenanalyse: 46,XY
Klinisch: gesund

b) II,7 geb. 6.3.1926
Chromosomenanalyse: 46,XY
Klinisch: gesund

c) II,8 geb. 12.7.1925
Chromosomenanalyse: 46,XX,inv 9
Klinisch: gesund, aber neurotische Wesenshaltung

d) III,2 geb. 29.11.1951
Chromosomenanalyse: 46,XX
Klinisch: gesund

e) III,3 geb. 28.9.1967

Chromosomenanalyse: 46,XY,inv 9

Klinisch: Laut Berichten der Mutter wurden während der Schwangerschaft ein Eiweißbefund im Urin und geschwollene Beine festgestellt. Die Geburt erfolgte 14 Tage vor dem errechneten Termin am 28.9.1967. Das Geburtsgewicht betrug 2200 g, die Körperlänge 50 cm. Im 1. Lebensjahr soll der Säugling wiederholt Ernährungsstörungen mit Durchfällen gehabt haben. Bis zum Alter von knapp 11 Jahren wurde der Junge eigentlich nie richtig trocken, wie die Mutter berichtete. Der jetzt 11-jährige Patient leidet unter einer neurotischen Fehlentwicklung bei leichter frühkindlicher Hirnschädigung auf dem Hintergrund extremer familiärer Belastung.

Anmerkung: Wegen fehlender Kooperativität war es leider nicht möglich, eine Chromosomenanalyse bei der Person II,9 durchzuführen.

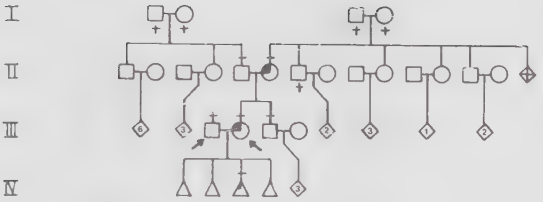
9.13. Familie SEH 424 - 74

Bruchpunkte der Inversion: p11 q13

Anlaß der zytogenetischen Untersuchung:

4 Aborte

SEH 424 74



Δ 46.XX.inv 9

Abb. 39 : Stammbaum der Familie SEH 424 - 74

Aufstellung der zytogenetisch untersuchten Personen:

a) II,5 geb. 12.11.1903
Chromosomenanalyse: 46,XY
Klinisch: gesund

b) II,6 geb. 3.3.1906
Chromosomenanalyse: 46,XX,inv 9
Klinisch: gesund

c) III,3 geb. 17.4.1944
Chromosomenanalyse: 46,XY
Klinisch: gesund

Abb. 40 : Personen mit perizentrischer Inversion 9 aus der Familie SEH 424 - 74 (Modellchromosom 9, GTG-Banden, evtl. C-Banden, densitometrische Kurve)

d) III,4 geb. 23.9.1946
Chromosomenanalyse: 46,XX,inv 9
Klinisch: gesund, aber 4 Aborte

e) III,5 geb. 17.8.1934
Chromosomenanalyse: 46,XY
Klinisch: gesund

f) IV,3 Abort 1974
Chromosomenanalyse: 46,XX,inv 9

9.14. Familie SPI 354 - 75

Bruchpunkte der Inversion: p11 q13

Anlaß der zytogenetischen Untersuchung:
Proband mit klinischem Verdacht auf ein Klinefelter-Syndrom

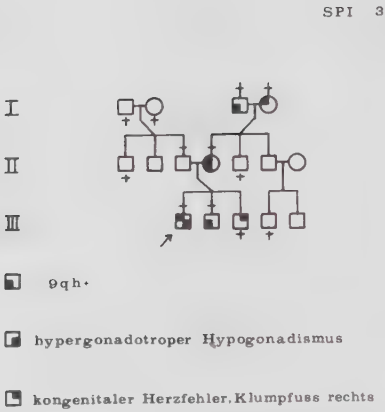


Abb.41 : Stammbaum der Familie SPI 354 - 75

Aufstellung der zytogenetisch untersuchten Personen:

a) I,3 geb. 27.5.1903
Chromosomenanalyse: 46,XY,9qh+
Klinisch: gesund

b) I,4 geb. 17.11.1906
Chromosomenanalyse: 46,XX,inv 9
Klinisch: gesund

c) II,3 geb. 7.5.1923

Chromosomenanalyse: 46,XY

Klinisch: gesund

d) II,4 geb. 24.11.1930

Chromosomenanalyse: 46,XX,inv 9,9qh+ des homologen

Klinisch: gesund

e) III,1 geb. 14.12.1954

Chromosomenanalyse: 46,XY,inv 9

Klinisch: Bei dem Probanden bestand der klinische Verdacht auf ein Klinefelter-Mosaik. Im Alter von 5 Jahren wurde bei dem Jungen eine Orchidopexie auf beiden Seiten durchgeführt. Seit 1969 hatten sich die Brustdrüsen vergrößert. Es traten keine Schmerzen auf und Absonderungen bestanden auch nicht. Die Pubertät war mit 14 Jahren aufgetreten, und die Potenz war nach Angaben des Patienten normal. Bei einer körperlichen Untersuchung im Alter von 20 Jahren hatte der Patient eine Größe von 180 cm, und sein Körpergewicht betrug 85 kg. Es waren weder eine Bart- noch eine Körperbehaarung vorhanden, Axillen- und Schambehaarung waren jedoch ausgebildet. Beidseits bestand eine Vergrößerung der Brüste; der Penis war mit einer Länge von 12 cm normal entwickelt, der linke Hoden war nicht im Skrotalsack zu tasten, der rechte war weich und hatte ein Volumen von 3-4 ml. Der übrige körperliche Befund war bis auf ein 1/6 Systolikum über der Aorta unauffällig. Die endokrinologische Untersuchung zeigte, daß die Gonadotropine im Plasma stark erhöht waren. Im Spermiogramm ergab sich bei einer Ejakulatmenge von 5 ml eine hochgradig erniedrigte

Spermatozoenzahl von 1,5 · 10^6/ml; davon waren 34 % beweglich, 66 % unbeweglich. Damit war der Patient mit hoher Wahrscheinlichkeit infertil (Oligo-Astheno-Zoospermie). Da die Chromosomenanalyse den Verdacht auf ein Klinefelter-Mosaik nicht bestätigte, muß bei dem Patienten als Ursache für den hypergonadotropen Hypogonadismus ein primärer interstitieller und tubulärer Hodenschaden bei Zustand nach Orchidopexie angenommen werden.

f) III,2 geb. 20.5.1958

Chromosomenanalyse: 46,XY,9qh+

Klinisch: gesund

Fallbeschreibung von III,3

geb. 12.8.1961 gest. 26.10.1961

Eine Chromosomenanalyse wurde nicht durchgeführt. Die Geburt fand 4 Wochen vor dem errechneten Termin statt. Wegen Trinkschwäche, Erbrechen und Gewichtsabnahme wurde der Neugeborene stationär behandelt. Der Allgemeinzustand des Jungen verschlechterte sich zunehmend. Im Alter von 2 Monaten und 25 Tagen kam der Säugling durch Kreislaufschwäche und respiratorische Insuffizienz zum Tode. Bei der Sektion fanden sich eine massive ulceröse Enterocolitis, vorwiegend im Bereich des gesamten Colons, außerdem 2 gedeckte Perforationen in diesem Bereich, mäßiger Aszites sowie eine diffuse fibrinöse Peritonitis. Außerdem lagen vor: Dystelektasen der Lungen, vorwiegend paravertebral, Hirnoedem und Zeichen des erhöhten Hirndrucks; Hepatomegalie; Hyperämie der Milz; Eiweißnephrose. Am Herz waren ein anatomisch offenes Foramen ovale und ein offener Ductus arteriosus Botalli vorhanden.

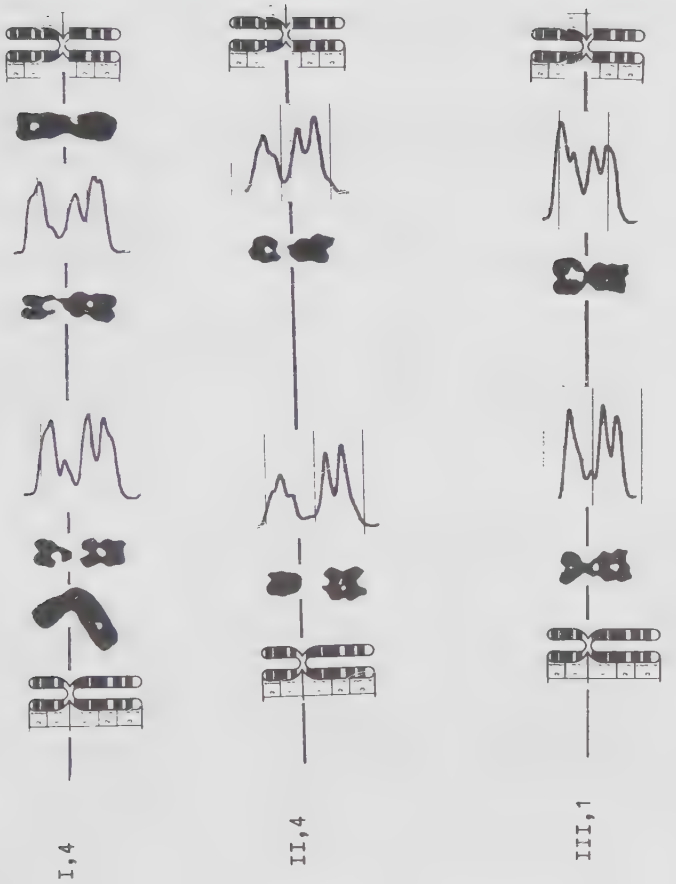


Abb. 42: Personen mit perizentrischer Inversion 9 aus der Familie SPI 354 - 75 (Modellchromosom 9, GTG-Banden, evtl. C-Banden, densitometrische Kurve)

Tabelle 33: Verstorbenenregister (SEH 424 - 74)

Stammbaum-nummer	Geburtsdatum	Sterbedatum oder Sterbealter	Todesursache, Bemerkungen
I, 1	19.2.1877	11.4.1905	Herzversagen
I, 2	1.6.1880	8.11.1922	Magengeschwüre
I, 3	20.11.1876	3.1958	Herzversagen
I, 4	19.8.1876	6.12.1960	Herzversagen
II, 7	7.4.1901	1.1971	Herzversagen

Tabelle 34: Verstorbenenregister (SPI 354 - 75)

Stammbaum-nummer	Geburtsdatum	Sterbedatum oder Sterbealter	Todesursache, Bemerkungen
I, 1	10.4.1888	27.9.1954	Schlaganfall
I, 2	13.3.1891	2.3.1953	Krebs
II,1	5.3.1915	1974	unbekannt,litt aber an Asthma cardiale
II, 5	21.9.1932	8.12.1952	Ersticken
III, 3	12.8.1961	26.10.1961	Kreislaufschwäche,respiratorische Insuffizienz, congenitales Vitium cordis, Klumpfuß rechts
III, 4	16.1.1955	20.4.1974	Unfall

An den Extremitäten fand sich ein Klumpfuß rechts.

9.15. Familie STE 196 - 75

Bruchpunkte der Inversion: p11 q13

Anlaß der zytogenetischen Untersuchung:
Schwester des Probanden mit klinischem Verdacht auf einen Morbus Down. Er fragt nach dem Wiederholungsrisiko für eigene Kinder

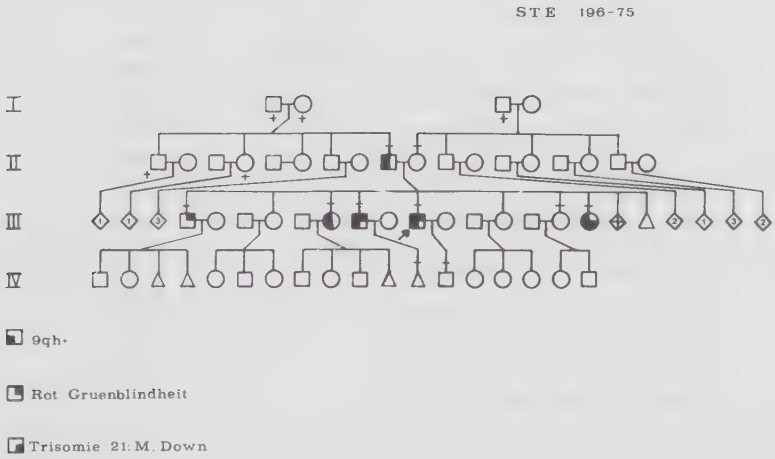


Abb. 43: Stammbaum der Familie STE 196 - 75

Aufstellung der zytogenetisch untersuchten Personen:

a) II,9 geb. 17.5.1910
Chromosomenanalyse: 46,XY,inv 9,9qh+ des selben
Klinisch: gesund

b) II,10 geb. 15.11.1910
Chromosomenanalyse: 46,XX
Klinisch: gesund

c) III,4 geb. 23.3.1939
Chromosomenanalyse: 46,XY
Klinisch: Rot-Grünblindheit

d) III,9 geb. 20.4.1942
Chromosomenanalyse: 46,XX,inv 9,9qh+ des selben
Klinisch: gesund

e) III,10 geb. 9.4.1944
Chromosomenanalyse: 46,XY,inv 9,9qh+ des selben
Klinisch: Rot-Grünblindheit

f) III,12 geb. 16.12.1945
Chromosomenanalyse: 46,XY,inv 9,9qh+ des selben
Klinisch: Rot-Grünblindheit

g) III,17 geb. 1.3.1950
Chromosomenanalyse: 46,XX
Klinisch: gesund

h) III,18 geb. 9.10.1951
Chromosomenanalyse: 47,XX,+21,inv 9,9qh+ des selben
Klinisch: Die Patientin zeigte die Symptome eines Down-Syndroms. Dieser Verdacht konnte

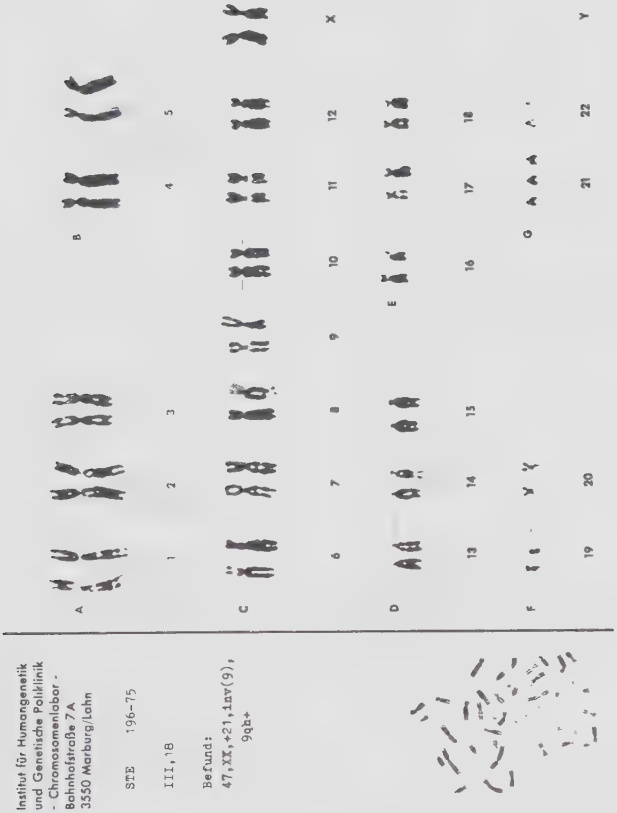


Abb. 44: Karyogramm von III,18
Befund: 47,XX,+21,inv(9),9qh+

durch die Chromosomenanalyse bestätigt werden. Die Mutter war bei der Geburt 41 Jahre alt.

i) IV,12 Abort am 22.6.1977

Chromosomenanalyse: 46,XY

Bemerkung: 2 Tage nach einer Amniozentese kam es zu einem Spontanabort.

j) IV,13 geb. 24.3.1977

Chromosomenanalyse: 46,XY

Klinisch: gesund

Anmerkung: Wegen fehlender Kooperativität war es nicht möglich, bei den Personen III,7 und III,15 eine Chromosomenanalyse durchzuführen.

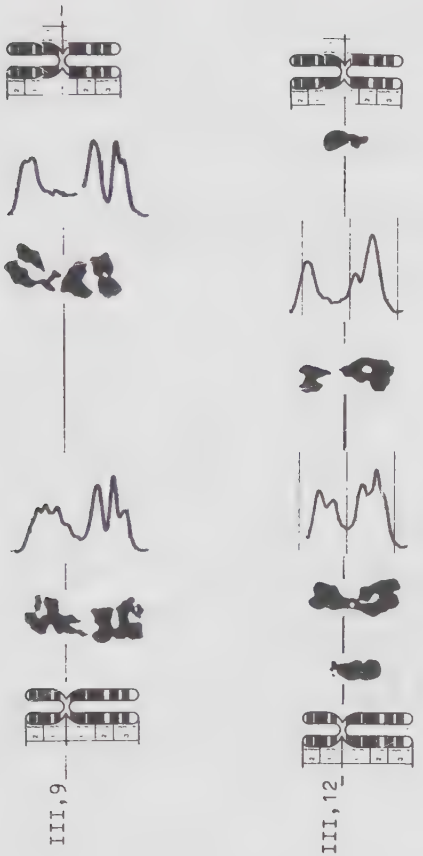


Abb. 45: Personen mit perizentrischer Inversion 9 aus der Familie STE 196 - 75 (Modellchromosom 9, GTG-Banden, evtl. C-Banden, densitometrische Kurve)

9.16. Familie STI 206 - 75

Bruchpunkte der Inversion: p11 q13

Anlaß der zytogenetischen Untersuchung:
Proband mit klinischem Verdacht auf einen Morbus Down

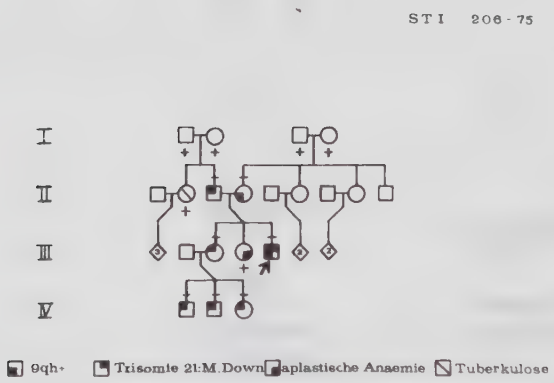


Abb. 46: Stammbaum der Familie STI 206 - 75

Aufstellung der zytogenetisch untersuchten Personen:

a) II,3 geb. 31.10.1915
Chromosomenanalyse: 46,XY,inv9
Klinisch: gesund

b) II,4 geb. 22.6.1924

Chromosomenanalyse: 46,XX,9qh+

Klinisch: gesund

c) III,3 geb. 27.8.1946

Chromosomenanalyse: 46,XX,inv9

Klinisch: gesund

d) III,5 geb. 9.2.1964

Chromosomenanalyse: 47,XY,+21,inv9,9qh+ des homologen

Klinisch: Der Patient zeigte die Symptome eines Down-Syndroms. Dieser Verdacht konnte durch die Chromosomenanalyse bestätigt werden. Die Mutter war bei der Geburt 40 Jahre alt.

e) IV,1 geb. 16.2.1970

Chromosomenanalyse: 46,XY,inv9

Klinisch: gesund

f) IV,2 geb. 15.2.1971

Chromosomenanalyse: 46,XY,inv9

Klinisch: gesund

g) IV,3 geb. 14.9.1975

Chromosomenanalyse: 46,XX,inv9

Klinisch: gesund

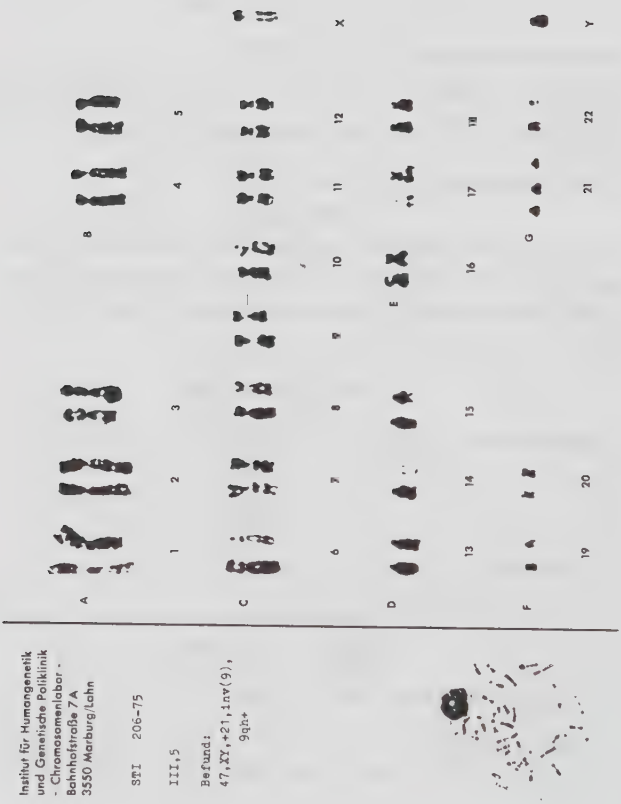


Abb. 47 : Karyogramm von III,5;
Befund: 47,XY,+21,inv(9),9qh+

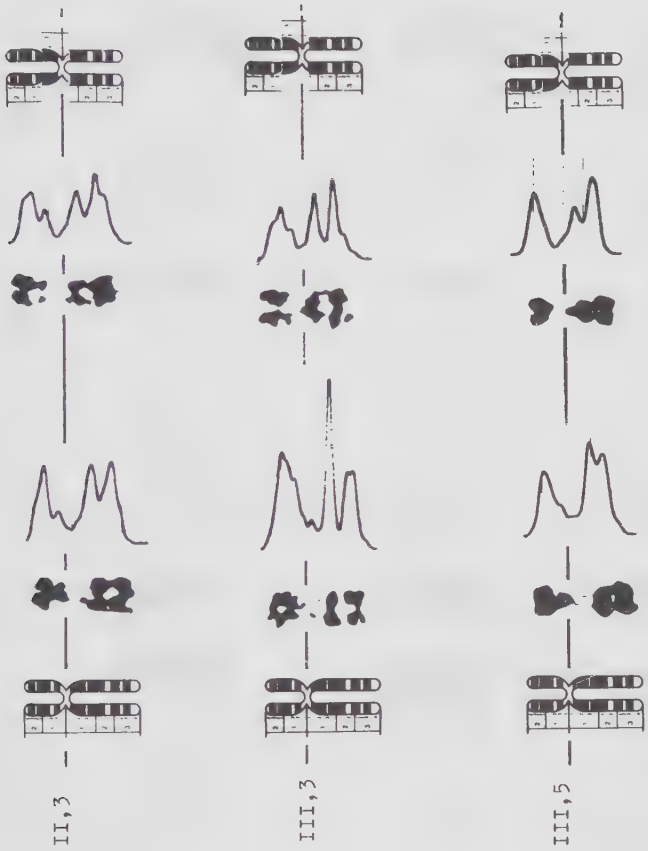


Abb. 48: Personen mit perizentrischer Inversion 9 aus der Familie STI 206 - 75 (Modellchromosom 9, GTG-Banden, densitometrische Kurve)

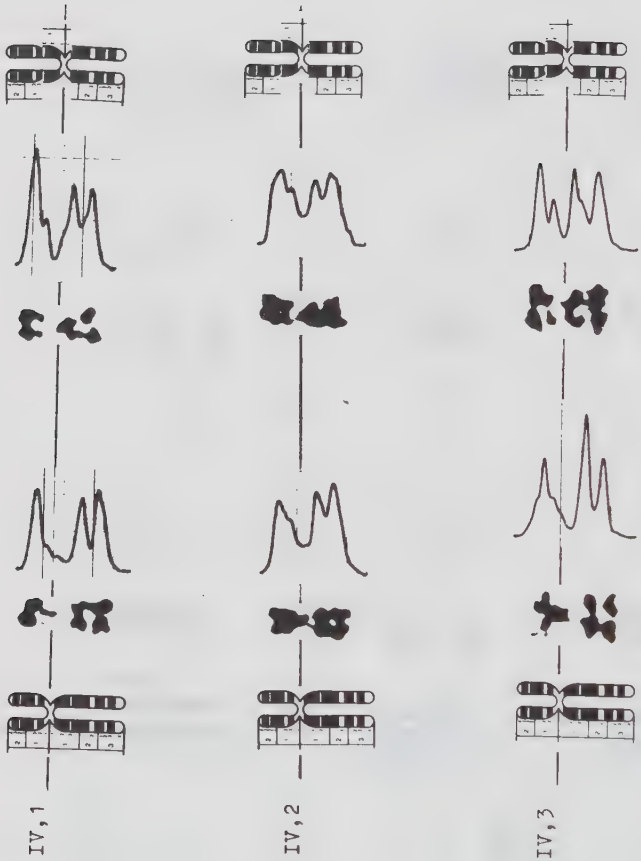


Abb. 49: Personen mit perizentrischer Inversion 9 aus der Familie STI 206 - 75 (Modellchromosom 9, GTG-Banden, densitometrische Kurve)

Tabelle 35: Verstorbenenregister (STE - 196 - 75)

Stammbaum-nummer	Geburtsdatum	Sterbedatum oder Sterbealter	Todesursache, Bemerkungen
I, 1	-	80 Jahre	unbekannt
I, 2	-	80 Jahre	unbekannt
I, 3	-	85 Jahre	unbekannt
II, 1	-	65 Jahre	Unfall
II, 4	-	70 Jahre	Krebs

Tabelle 36: Verstorbenenregister (STI 206 - 75)

Stammbaum-nummer	Geburtsdatum	Sterbedatum oder Sterbealter	Todesursache, Bemerkungen
I, 1	1889	1915	gefallen
I, 2	1891	1962	Nierenversagen
I, 3	18.12.1887	1959	Pneumonie
I, 4	9.2.1889	1957	unbekannt
II, 2	20.4.1913	1952	Tuberkulose
III, 4	9.3.1951	3.11.1968	Aplastische Anämie

Lebenslauf

Am 10.8.1953 wurde ich als erster Sohn des Dipl.Ing. Wilhelm Klein und seiner Ehefrau Anna-Elisabeth Klein, geb. Sievert, in Düsseldorf geboren.

Von 1960 - 1964 besuchte ich die Volksschule in Ratingen bei Düsseldorf und anschließend von 1964 - 1972 das Theodor-Heuss-Gymnasium. Dort bestand ich im April 1972 die Reifeprüfung.

Im Wintersemester 1972 begann ich in Marburg mit dem Studium der Humanmedizin. Im August 1974 legte ich das Physikum ab, im März 1976 sowie im März 1978 bestand ich den ersten und den zweiten Teil des medizinischen Staatsexamens. Ab April 1978 leistete ich mein Praktisches Jahr im Stadtkrankenhaus Kassel in den Abteilungen für Innere Medizin, Chirurgie und Neurologie ab. Im April 1979 absolvierte ich den 3. Teil des medizinischen Staatsexamens.

Im April 1976 begann ich am Marburger Institut für Humangenetik mit meiner Promotion.

Meine akademischen Lehrer in Marburg waren die Herren Professoren und Dozenten:

Amon, Arndt, Barthelmai, Braasch, Buchholz, Daume, Dimroth, Dittrich, Dombrowski, Egbring, Eschenbach, Exner, Friederich, Ganz, Gerdes, Golenhofen, Graul, Haberich, Hamelmann, Hardewig Havemann, Hensel, Heß, Hildebrandt, Hilgermann, Hort, Ihm, Kaffarnik, Kaiser, Kalbfleisch, Karlson, Klaus, Klein, Kleinsasser, Koecke, Koransky, Linneweh, Mannheim, Maroske, Martini, Neurath, Oepen, Petry, Portig, Pots, Riecken, Rodeck, Rohen, Schachtschabel, Schaumlöffel, Schmitz-Moormann, Siegert, Solcher, Straub, Thoenes, Welge-Lüßen, Wendt, Wesemann, Willenbockel.